(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111050806 A
(43)申请公布日 2020.04.21

(21)申请号 201880048436.4

(22)申请日 2018.06.01

(30)优先权数据
62/514,769 2017.06.02 US
62/514,771 2017.06.02 US
62/656,949 2018.04.12 US
62/670,709 2018.05.11 US
62/670,686 2018.05.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/035687 2018.06.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/223056 EN 2018.12.06

(71)申请人 波涛生命科学有限公司
地址 新加坡,新加坡

(72)发明人 C·瓦格斯 N·岩本
D·C·D·巴特勒 S·马拉帕
陆根良 张敬新
V·瓦蒂帕迪卡尔
M·D·弗兰克-卡梅内斯基
L·H·阿波尼 曺永镇

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所 11313
代理人 刘文娜 郗名悦

(51)Int.Cl.
A61K 48/00(2006.01)
C07H 21/00(2006.01)
C07H 21/02(2006.01)

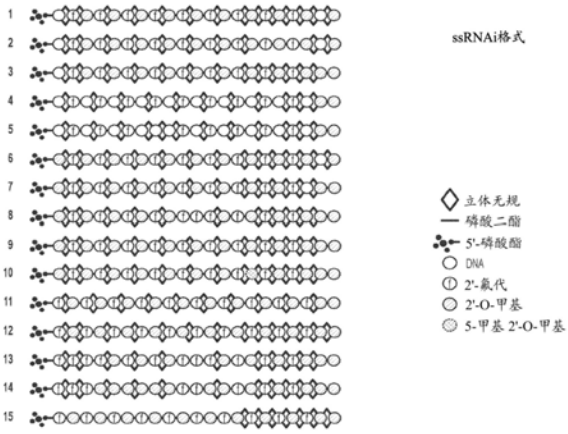
权利要求书9页 说明书1141页 附图15页

(54)发明名称

寡核苷酸组合物及其使用方法

(57)摘要

本公开尤其提供了设计的寡核苷酸、组合物及其方法。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸组合物提供了改善的单链RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低。本公开尤其涵盖以下认识:寡核苷酸的结构元件,诸如碱基序列、化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)或其样式、与附加的化学部分的缀合和/或立体化学[例如,主链手性中心的立体化学(手性核苷酸间键联)]和/或其样式,可对寡核苷酸的性质和活性例如RNA干扰(RNAi)活性、稳定性、递送等具有显著影响。在一些实施方案中,本公开提供了使用所提供的寡核苷酸组合物(例如在RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低中)治疗疾病的方法。



CN 111050806 A

1.一种包含为单链RNAi剂的寡核苷酸的组合物,其中所述单链RNAi剂与靶RNA序列互补或基本上互补,

具有约15至约49个核苷酸的长度,并且

能够指导靶标特异性RNA干扰,

其中所述单链RNAi剂包含至少一个非天然碱基、糖和/或核苷酸间键联。

2.如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特征在于以下的特定寡核苷酸类型的寡核苷酸:

a)共同的碱基序列和长度;

b)共同的主链键联样式;

c)共同的主链手性中心样式;

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

其中所述寡核苷酸与靶RNA序列互补或基本上互补;

具有约15至约49个核苷酸的长度;并且

能够指导靶标特异性RNA干扰。

3.如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物是包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸是单链RNAi剂,

其中所述单链RNAi剂与靶RNA序列互补或基本上互补,

具有约15至约49个核苷酸的长度,

其中所述长度包括具有abababababab的2'-修饰样式的至少约10个连续核苷酸的跨度,其中a表示2'-修饰的第一类型,并且b表示2'-修饰的第二类型,其中每个第一类型可以相同或不同,并且每个第二类型可以相同或不同,并且每个第一类型与每个第二类型都不同,

并且其中所述单链RNAi剂能够指导靶标特异性RNA干扰。

4.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Sp构型的硫代磷酸酯。

5.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Rp构型的硫代磷酸酯。

6.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中从所述寡核苷酸的5'-末端起包含任选取代的嘧啶核碱基的第一核苷酸包含手性核苷酸间键联,其将所述第一核苷酸与下一核苷酸连接。

7.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSpSp,其中每个Sp独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

8.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括SpOSpO,其中每个Sp独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联,并且O表示天然磷酸二酯键联。

9.一种组合物,其是包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多个寡核苷酸共享:

1)共同的碱基序列;

2)共同的主链键联样式;

3)共同的独立地在一个或多个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处的立

体化学；

所述组合物是手性控制的，因为所述组合物中的所述第一多个寡核苷酸的水平是预定的。

10.如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物是如权利要求9所述的组合物。

11.如权利要求9或10所述的组合物，其中预定水平是所述组合物中全部寡核苷酸的(90%)^{n}-100%的百分比，其中n是手性控制的核苷酸间键联的数目，并且n是5-25。

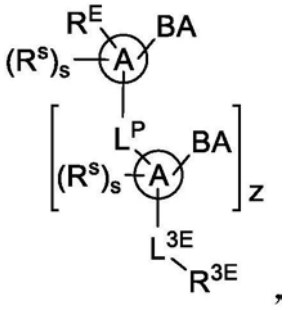
12.如权利要求9-11中任一项所述的组合物，所述组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是所述组合物中的全部寡核苷酸的至少90%。

13.如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物是包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接的碳水化合物部分。

14.如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物是包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接的脂质部分。

15.如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物是包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含其任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接的靶向部分。

16.如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物的寡核苷酸具有式O-I的结构：



O-I

或其盐，其中：

R^{E}是5'-末端基团；

每个BA独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

每个R^{s}独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-L-R'、-L-OR'、-L-SR'、-L-N(R')$_2$、-O-L-OR'、-O-L-SR'或-O-L-N(R')$_2$；

s是0-20；

每个L独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R')$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')$_3$]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或-OP(OR')[B(R')$_3$]O-；并且一个或

多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

每个Cy^L独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

每个环A独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

每个L^P独立地是核苷酸间键联；

z是1-1000；

L^{3E}是-L-或-L-L-；

R^{3E}是-R'、-L-R'、-OR'或固体支撑体；

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或$-S(O)_2R$；

每个R独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外还具有0-10个杂原子；或者

在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外还具有0-10个杂原子。

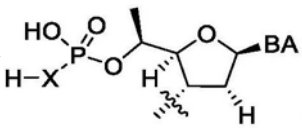
17.如权利要求1、2、3、9、10和13-16中任一项所述的组合物，其中所述组合物的寡核苷酸包含5'-末端基团R^E，其中R^E是$-C(R^{5s})_3$、$-L-P^{DB}$、$-C(R^{5s})_2OH$、$-L-R^{5s}$或$-L-P^{5s}-L-R^{5s}$或其盐形式，其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

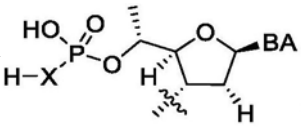
18.如权利要求17所述的组合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(OH)_2$或其盐形式。

19.如权利要求17所述的组合物，其中R^E是-(E)-CH=CH-P^{DB}，其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

20.如权利要求17所述的组合物，其中R^E是-(R)-CH(Me)-OH。

21.如权利要求17所述的组合物，其中R^E是-(S)-CH(Me)-OH。

22.如权利要求17所述的组合物，其中包含R^E的5'-核苷具有  的结构或其盐形式，其中X是-O-或-S-，其中BA是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分。

23.如权利要求17所述的组合物，其中包含R^E的5'-核苷具有  的结构或其盐形式，其中X是-O-或-S-，其中BA是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分。

24.如权利要求22-23中任一项所述的组合物，其中X是O。

25.如权利要求22-24中任一项所述的组合物，其中BA是T。

26.如权利要求16-25中任一项所述的组合物，其中杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅。

27.一种化合物，其是寡核苷酸的多聚体，其中每个寡核苷酸独立地是如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或化合物。

28.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％的所述核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

29.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少3％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或97％的所述核苷酸单元独立地包含2'-取代。

30.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的2'-取代是2'-F。

31.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的2'-取代是2'-OR^1。

32.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的2'-取代是-L-，其中L连接糖单元的C2和C4。

33.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少3％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或97％的所述核苷酸单元不包含2'-取代。

34.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的所述主链手性中心样式包含(Sp)t(Rp)m(Sp)n，其中t和n中的每个独立地是2-50，并且m是1。

35.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含与靶序列完全互补的靶标结合序列，其中所述靶标结合序列的长度为至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碱基，其中每个碱基是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶，并且其中所述靶序列包含一个或多个等位基因位点，其中等位基因位点是SNP或突变。

36.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述靶序列包含两个SNP。

37.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述靶序列包含等位基因位点，并且所述靶标结合序列与疾病相关等位基因的靶序列完全互补，但不与所述疾病较少相关的等位基因的靶序列完全互补。

38.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸是与在群体内存在多个等位基因的靶核酸序列的转录物结合的寡核苷酸，所述等位基因中的每个都含有特定的核苷酸特征序列元件，其相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因，

其中所述寡核苷酸的碱基序列是或包含与定义特定等位基因的所述特征序列元件互补的序列，

所述寡核苷酸的特征在于，当其与包含靶核酸序列的转录物的系统接触时，其表现出以大于针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平的水平的对所述特定等位基因的转录物或由其编码的蛋白质的抑制。

39.一种用于降低转录物或由其编码的蛋白质的水平和/或活性的方法，其包括向表达所述转录物的系统施用如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或组合物，其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述转录物中的靶序列完全互补的靶向结合序列。

40.一种用于对在群体内存在多个等位基因的核酸序列的转录物进行等位基因特异性

抑制的方法，所述等位基因中的每个都含有相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因的特定的核苷酸特征序列元件，所述方法包括以下步骤：

使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或组合物接触，

其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述核酸序列中的靶序列相同或完全互补的靶向结合序列，所述靶序列包含定义特定等位基因的特征序列元件，

其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时，以比针对所述同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平更高的水平抑制所述特定等位基因的转录物。

41.一种用于对在群体内存在多个等位基因的核酸序列的转录物进行等位基因特异性抑制的方法，所述等位基因中的每个都含有相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因的特定的核苷酸特征序列元件，所述方法包括以下步骤：

向包含所述靶核酸序列的转录物的受试者施用如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或组合物，

其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述核酸序列中的靶序列相同或完全互补的靶向结合序列，所述靶序列包含定义特定等位基因的特征序列元件，

其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时，以比针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平更高的水平抑制所述特定等位基因的转录物。

42.如权利要求40-41中任一项所述的方法，其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和所述同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时，其表现出对所述特定等位基因的转录物的抑制，所述抑制的水平：

a)大于所述组合物不存在时的水平；

b)大于针对所述同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平；或者

c)既大于所述组合物不存在时的水平，又大于针对所述同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平。

43.如权利要求40-42中任一项所述的方法，其中所述特定等位基因的转录物的抑制水平既大于所述组合物不存在时的水平，又大于针对所述同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平。

44.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构：

5'-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3'

或其盐，

其中：

N1至N27中的每个独立地是核苷残基；

PX1至PX26中的每个独立地是核苷酸间键联；

PX0是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H；

L^{PX}具有核苷酸间键联的结构；

L如本公开所述；

当zz是0时，PX27是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H，并且当zz不是0时，PX27是-O-、-L^{PX}-或-L-；

mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz独立地是0至10；

其中N26-PX26-N27-PX27是3'-末端二核苷酸；

CAP是3'-末端帽；

yz和zz独立地是0或1。

45.如任何前述权利要求所述的组合物，其中单链RNAi剂的结构的种子区域由以下表示：N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-、-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-或N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-。

46.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-、-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-或-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-表示种子后区域。

47.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中mz+nz+pz的总和是8至20的整数。

48.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖：mfmfmfmfmfmfm、mfmfmfmfmfm、mfmfmfmfm、mfmfmfm、mfmfm、mfm、fmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfm、fmfmfmfm、fmfmfm和fmfm，其中m是2'-OMe，并且f是2'-F。

49.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖：dddfdfdfdfdfd、dddfdfdfdfd、dddfdfdfd、dddfdfd、dddfd、dfdfdfdfdfdfd、fdfdfdfdfdfd、fdfdfdfdfd、fdfdfdfd、fdfdfd和fdfd，其中d是2'-脱氧，并且f是2'-F。

50.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述种子后区域包含具有以下任一种样式的一定范围内的核苷酸键联：000、0000、00000、000000、0000000、00000000X、00000000XX、00000000XXX、00000000XXXX、00000000XXXXX、00000000XXXXXX、0000000XXX、0000000XXXX、0000000XXXXX、0000000XXXXXX、000000X、000000XXXX、000000XXXXX、000000XXXXXX、00000X、00000XXX、00000XXXX、00000XXXXX、00000XXXXXX、0000X、0000XXX、0000XXXX、0000XXXXXX、000X、000X0、000X00XXXXX、000X0X、000X0X0、000X0X0XXX、000XXX、000XXXX、000XXXXX、000XXXXXX、00X00XXXXX、00X0X0XXX、00XXXXX、00XXXXXX、0X000X0X0X、0X000X0X0XX、0X000X0X0XXX、0X00XXXXX、0X0X000、0X0X0000、0X0X0X00、0X0X0X0000、0X0X0XXX、0X0X0XXX、0X0X0XXXXXX、0X0XXXXXX、0XXXXXX、0XXXXXX、X000X0、X000X00、X000X00X、X000X00XX、X000X00XXX、X000X00XXXX、X000X00 XXXXX、X000X0X、X000X0X0、X000X0X0X、X000X0X0X、X000X0X0XX、X000X0X0XXX、X000X0X0XXX、X000X0X0XXX、X00XXXXX、X0X000、X0X000X、X0X000X0、X0X000X0X、X0X000X0X0、X0X000X0X0X、X0X000X0X0XX、

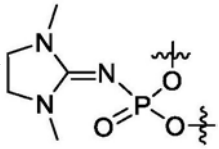
XOXOOOXOXOXXX、XOXOXOOO、XOXOXOOOO、XOXOXOX、XOXOXOXOO、XOXOXOXOOO、XOXOXOXOOOO、XOXOXOXX、XOXOXOXXX、XOXOXOXXXX、XOXOXOXXXXX、XOXOXOXXXXXX、XOXOXXX、XOXOXXXXXX、XOXXXXXX、XXOOOXOXOX、XXOOOXOXOXX、XXOOOXOXOXXX、XXXOOOXO、XXXOOOXOX、XXXOOOXOXO、XXXOOOXOXOX、XXXOOOXOXOXX和XXXOOOXOXOXXX，其中O是磷酸二酯，并且X是立体无规的硫代磷酸酯。

51.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述种子后区域包含具有以下任一种样式的一定范围内的核苷酸键联：OOOOOOS、OOOOOSO、OOOOSOO、OOOSOOO、OOSOOOO、OSOOOOO、OSOOOOOS、OSOSOOOOOS、OSOSOSOOOOOS、OSOSOSOSOOOOOS、OSOSOSOSS、OSOSOSOSSS、OSOSOSOSSSS、OSOSOSOSSSSS、OSOSOSOSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSSS、OSOSOSSSSSSSSS、OSOSSSSSSSSS、OSSSO、OSSSOS、OSSSOSS、OSSSOSSS、OSSSOSSSS、OSSSOSSSSS、OSSSOSSSSSS、OSSSOSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSSSS、OSSSS、OSSSSS、OSSSSSO、OSSSSSSSS、SOOOOOO、SOSOOOOOS、SOSOSOOOOOS、SOSOSOSOOOOOS、SOSOSOSOSOO、SOSOSOSOSOOO、SOSOSOSOSOOOO、SOSOSOSOSOOOOO、SOSOSOSOSOOOOOO、SOSOSOSOSOOOOOOS、SOSOSOSS、SOSOSOSSSS、SOSOSOSSSSS、SOSOSOSSSSSS、SOSOSOSSSSSSS、SOSOSOSSSSSSSS、SOSOSSSSSSSS、SOSSSSSSSS、SS、SSS、SSSO、SSSS、SSSSO、SSSSS、SSSSSO、SSSSSS、SSSSSSS和SSSSSSSS，其中O是磷酸二酯，并且S是呈Sp构型的硫代磷酸酯。

52.如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中从5'-末端到3'-末端计数，所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含接头、碳水化合物或接头和碳水化合物。

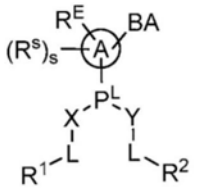
53.如前述权利要求中任一项所述的组合物或化合物，其中所述组合物或所述化合物的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个带非负电荷的核苷酸间键联。

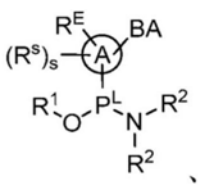
54.如前述权利要求中任一项所述的组合物或化合物，其中带非负电荷的核苷酸间键联是氨基磷酸酯键联。

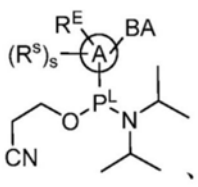
55.如前述权利要求中任一项所述的组合物或化合物，其中带非负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。

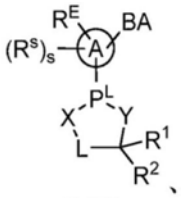
56.一种用于治疗受试者中的ACVR2B、APOB、APOC3、KRT14、肌肉生成抑制素、PCSK9或PNPLA3相关病症的方法，其包括以下步骤：向所述受试者施用治疗有效量的如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸特异性地靶向ACVR2B、APOB、APOC3、KRT14、肌肉生成抑制素、PCSK9或PNPLA3。

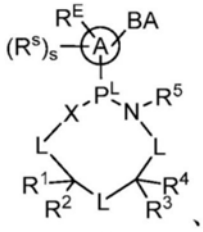
57.一种化合物，其具有选自以下的式的结构：

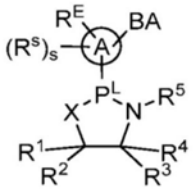

P-I、


P-II、

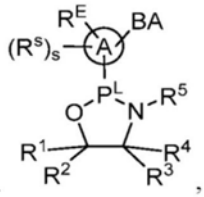

P-III、


P-IV、


P-V、


P-VI

以及


P-VII，

或其盐，其中：

R^E是5'-末端基团；

每个BA独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

每个R^s独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R'、-L-OR'、-L-SR'、-L-N(R')$_2$、-O-L-OR'、-O-L-SR'或-O-L-N(R')$_2$；

R^1、R^2、R^3、R^4和R^5中的每个独立地是R^s；

s是0-20；

每个L独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R')$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')$_3$]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或-OP(OR')[B(R')$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

每个Cy^L独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

每个环A独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

P^L是P(=W)、P或P→B(R')$_3$；

W是O、S或Se；

X和Y中的每个独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

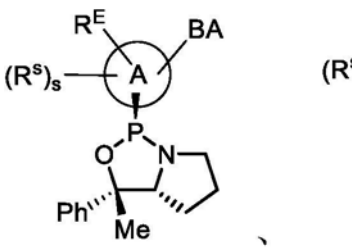
每个R独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

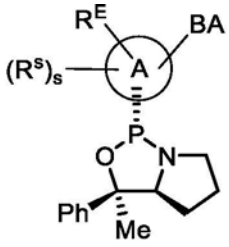
两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

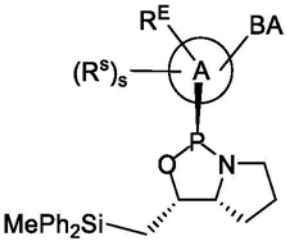
同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

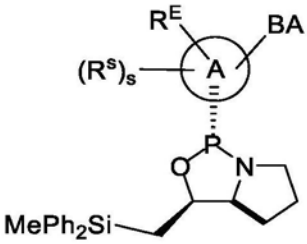
在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

58.如权利要求57所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



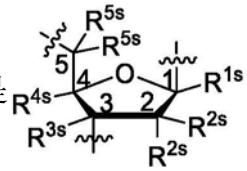
、


、


或


。

其中：

环A是 

；

BA在C1处连接；

P连接到C3；

R^E连接到C5；

R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的每个独立地是R^s。

59.如权利要求57-58中任一项所述的化合物，其中所述化合物的非对映体纯度为90%-100%。

60.如权利要求59所述的组合物，其中所述组合物的寡核苷酸包含5'-末端基团R^E，其中R^E是$-C(R^{5s})_3$、-L-P^{DB}、$-C(R^{5s})_2OH$、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式，其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

61.一种如示例性实施方案1-1270中任一项所述的化合物、寡核苷酸、组合物或方法。

寡核苷酸组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年6月2日提交的美国临时申请号62/514,769、2017年6月2日提交的美国临时申请号62/514,771、2018年4月12日提交的美国临时申请号62/656,949、2018年5月11日提交的美国临时申请号62/670,686以及2018年5月11日提交的美国临时申请号62/670,709的优先权,所述临时申请各自以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 靶向基因的寡核苷酸可用于各种应用,例如治疗性应用、诊断性应用、研究应用和纳米材料应用。天然存在的核酸(例如未修饰的DNA或RNA)的使用可以例如因它们易受核酸内切酶和核酸外切酶影响而受到限制。

发明内容

[0004] 本公开尤其涵盖了以下认识:控制寡核苷酸的结构元件,诸如化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)或其样式、立体化学(例如,主链手性核苷酸间键联的立体化学)或其样式的改变和/或与附加的化学部分(例如脂质部分、靶向部分、碳水化合物部分、与脱唾液酸糖蛋白受体或ASGPR结合的部分,例如GalNAc部分)等的缀合,可对寡核苷酸的性质和/或活性产生重大影响。在一些实施方案中,所述性质和/或活性包括但不限于参与指导例如由RNA干扰(RNAi干扰)、单链RNA干扰(ssRNAi)、RNA酶H介导的敲低、翻译的空间位阻等介导的基因或其基因产物的表达、活性或水平的降低。

[0005] 在一些实施方案中,本公开证明包含具有受控的结构元件的寡核苷酸(并且特别是单链寡核苷酸)的组合物提供了意料不到的性质和/或活性。

[0006] 在一些实施方案中,本公开涵盖了以下认识:立体化学,特别是主链手性中心的立体化学,可以出乎意料地改善寡核苷酸的性质。许多先前的观察结果是一些增加稳定性的结构元件也可以降低活性,例如RNA干扰,与之相反,本公开证明立体化学的控制可以令人惊讶地增加稳定性而不会显著降低活性。

[0007] 在一些实施方案中,本公开提供了用于在保持或增加活性的同时改善寡核苷酸稳定性的技术(例如化合物、方法等),其包括稳定性改善的寡核苷酸的组合物。

[0008] 在一些实施方案中,本公开提供了具有某些5′-末端结构的寡核苷酸。

[0009] 本公开尤其证明了此类寡核苷酸可以具有所需的性质。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供了在根据本公开使用时可以提供具有高生物学活性(例如RNAi活性)的寡核苷酸的5′-末端结构。

[0011] 文献已报道,在许多情况下,RNAi活性要求存在5′-磷酸(或修饰的磷酸)部分;在一些实施方案中,本公开证明,令人惊讶的是,具有未修饰的5′-末端(即,具有5′-OH)的寡核苷酸可以得到与包含5′-磷酸(或修饰的磷酸)部分的其他方面相同寡核苷酸可比的RNAi活性。因此,在一些实施方案中,本公开尤其提供了其序列针对RNAi靶位点的寡核苷酸,所述寡核苷酸可包含对RNAi活性有用的(或无害的)一个或多个其他结构特征,如本文所述

和/或本领域中其他文献已知的,其中所述寡核苷酸具有5′-OH部分。

[0012] 在一些实施方案中,本公开涵盖了以下认识:各种附加的化学部分,诸如脂质部分和/或碳水化合物部分,在掺入寡核苷酸中时,可以改善一种或多种寡核苷酸性质,诸如靶基因或其基因产物的敲低。在一些实施方案中,附加的化学部分是任选的。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含多于一个附加的化学部分。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含两个或更多个附加的化学部分,其中所述附加的化学部分是相同或不同的,或属于相同的类别(例如,靶向部分、碳水化合物部分、与ASPGR结合的部分、脂质部分等)或不属于相同的类别。在一些实施方案中,某些附加的化学部分促进寡核苷酸向所需细胞、组织和/或器官的递送。在一些实施方案中,某些附加的化学部分促进寡核苷酸的内化和/或增加寡核苷酸的稳定性。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供了用于将各种附加的化学部分掺入寡核苷酸中的技术。在一些实施方案中,本公开提供了例如用于通过核碱基掺入附加的化学部分(例如,通过共价连接,任选地经由接头,掺入到核碱基上的位点)的试剂和方法。

[0014] 在一些实施方案中,本公开证明了用其结构包含本文所述的一个或多个特征的寡核苷酸可以实现令人惊讶的高靶标特异性。

[0015] 在一些实施方案中,本公开提供了实现等位基因特异性抑制的技术,例如寡核苷酸组合物及其方法,其中相对于同一基因的至少一个其他等位基因,选择性地敲低来自特定靶基因的一个等位基因的转录物。

[0016] 本公开尤其提供了可以掺入寡核苷酸中并且可以赋予或调节其一个或多个性质的结构元件、技术和/或特征(例如,相对于缺少相关技术或特征的其他方面相同的寡核苷酸)。在一些实施方案中,本公开记载可以将一种或多种所提供的技术和/或特征有效地掺入各种序列的寡核苷酸中。

[0017] 在一些实施方案中,本公开证明某些所提供的结构元件、技术和/或特征对于参与和/或指导RNAi机制的寡核苷酸(例如RNAi剂)特别有用。然而,无论如何,本公开的教义不限于通过任何特定机制参与或起作用的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及可用于任何目的的任何寡核苷酸,所述寡核苷酸可通过任何机制起作用并且包含本文所述的任何序列、结构或格式(或其部分)。在一些实施方案中,本公开提供了可用于任何目的的寡核苷酸,所述寡核苷酸可通过任何机制起作用并且包含本文所述的任何序列、结构或格式(或其部分),其包括但不限于任何5-′末端结构;5′-末端区域;第一区域(包括但不限于种子区域);第二区域(包括但不限于种子后区域);和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物部分、结合APGR的部分和脂质部分);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以参与(例如,指导)RNAi机制。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以参与RNA酶H(核糖核酸酶H)机制。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以充当翻译抑制剂(例如,可以提供翻译的空间位阻)。

[0018] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以参与外显子跳跃机制。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以是适体。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以结合并抑制蛋白质、小分子、核酸或细胞的功能。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可参与在细

胞中与双链核酸形成三链螺旋。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以与基因组(例如，染色体)核酸结合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以与基因组(例如，染色体)核酸结合，从而防止或减少所述核酸的表达(例如，通过防止或减少转录、转录增强、修饰等)。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以与DNA四链体结合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是免疫调节的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是免疫刺激的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是免疫刺激的，并且可以包含CpG序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是免疫刺激的，并且可以包含CpG序列，并且可以用作佐剂。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是免疫刺激的，并且可以包含CpG序列，并且可以用作治疗疾病(例如，传染病或癌症)的佐剂。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是治疗性的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是非治疗性的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以是治疗性的或非治疗性的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可用于治疗性应用、诊断性应用、研究应用和/或纳米材料应用。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以用于实验目的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以用于实验目的，例如用作探针、用于微阵列中等。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以参与多于一种生物学机制；例如，在某些此类实施方案中，所提供的寡核苷酸可以同时参与RNAi和RNA酶H机制。

[0019] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸针对靶标(例如，靶序列、靶RNA、靶mRNA、靶前mRNA、靶基因等)。靶基因是旨在改变一种或多种基因产物(例如，RNA和/或蛋白质产物)的表达和/或活性的基因。在许多实施方案中，旨在抑制靶基因。因此，当本文所述的寡核苷酸作用于特定的靶基因时，与不存在寡核苷酸时相比，当存在所述寡核苷酸时，所述基因的一种或多种基因产物的存在和/或活性被改变。

[0020] 在一些实施方案中，靶标是相对于所述靶标旨在改变一种或多种产物(例如，RNA和/或蛋白质产物)的表达和/或活性的特定等位基因。在许多实施方案中，靶等位基因是其存在和/或表达与一种或多种疾病和/或病状的存在、发生率和/或严重性相关联(例如，相关)的一种等位基因。另选地或除此之外，在一些实施方案中，靶等位基因是其一种或多种基因产物的水平和/或活性的改变与疾病和/或病状的一个或多个方面的改善(例如，发作延迟、严重性降低、对其他疗法的反应性等)相关的一种等位基因。

[0021] 在一些实施方案中，在特定等位基因(疾病相关等位基因)的存在和/或活性与一种或多种病症、疾病和/或病状的存在、发生率和/或严重性相关联(例如，相关)的情况下，同一基因的不同等位基因存在但并不如此相关联或者相关联程度较小(例如，表现出较小的显著性或统计学上不显著的相关性)。在一些此类实施方案中，如本文所述的寡核苷酸及其方法可以相对于一个或多个较少相关联/不相关联的等位基因优先或特异性地靶向相关联的等位基因，从而介导等位基因特异性抑制。

[0022] 在一些实施方案中，靶序列是与如本文所述的寡核苷酸结合的序列。在许多实施方案中，靶序列与所提供的寡核苷酸或其中的连续残基的序列相同或精确互补(例如，所提供的寡核苷酸包括与靶序列相同或精确互补的靶标结合序列)。在一些实施方案中，靶标结合序列与转录物的靶序列(例如，前mRNA、mRNA等)精确互补。靶标结合序列/靶序列可以具有各种长度，以提供具有所需活性和/或性质的寡核苷酸。在一些实施方案中，靶标结合序列/靶序列包含5-50个(例如10-40、15-30、15-25、16-25、17-25、18-25、19-25、20-25、10、

11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个)碱基。在一些实施方案中，容许在寡核苷酸(的相关部分)与其靶序列(包括但不限于靶标和/或寡核苷酸序列的5′-和/或3′-末端区域)之间的少量差异/错配。在许多实施方案中，靶序列存在于靶基因内。在许多实施方案中，靶序列存在于由靶基因产生的转录物(例如，mRNA和/或前mRNA)中。

[0023] 在一些实施方案中，靶序列包括一个或多个等位基因位点(即，靶基因内发生等位基因变异的位置)。在一些实施方案中，等位基因位点是突变。在一些实施方案中，等位基因位点是SNP。在一些此类实施方案中，所提供的寡核苷酸相对于一个或多个其他等位基因优先或特异性地与一个等位基因结合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸优先与疾病相关等位基因结合。例如，在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸(或其靶标结合序列部分)具有与靶序列的特定等位基因形式完全或至少部分相同或精确互补的序列。

[0024] 在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸(或其靶标结合序列部分)具有与靶序列相同或精确互补的序列，所述靶序列包含等位基因位点或疾病相关等位基因的等位基因位点。在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸具有靶标结合序列，所述靶标结合序列与包含等位基因(在许多实施方案中，是疾病相关等位基因)的转录物的等位基因位点的靶序列精确互补，其中所述等位基因位点是突变。在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸具有靶标结合序列，所述靶标结合序列与包含等位基因(在许多实施方案中，是疾病相关等位基因)的转录物的等位基因位点的靶序列精确互补，其中所述等位基因位点是SNP。在一些实施方案中，序列是本文公开的任何序列。

[0025] 除非另外指出，否则所有序列(包括但不限于碱基序列以及化学、修饰和/或立体化学的样式)均以5′至3′的顺序呈现。

[0026] 在一些实施方案中，本公开提供了与寡核苷酸有关的组合物和方法，所述寡核苷酸对靶标具有特异性并且具有本文公开的任何寡核苷酸的任何格式、结构元件或碱基序列。

[0027] 在一些实施方案中，本公开提供了与寡核苷酸有关的组合物和方法，所述寡核苷酸对靶标具有特异性并且具有或包含本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列或本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列的至少15个连续核苷酸的区域，其中所述碱基序列的第一核苷酸或至少15个连续核苷酸的第一核苷酸可以任选地被T或DNA T替代。在一些实施方案中，所述寡核苷酸能够指导ssRNAi。

[0028] 在一些实施方案中，本公开提供了用于由单链RNAi剂指导的RNA干扰的组合物和方法。在一些实施方案中，此类组合物的寡核苷酸可具有本文公开的寡核苷酸的格式、结构元件或碱基序列。

[0029] 在一些实施方案中，本公开提供了用于由寡核苷酸(例如，反义寡核苷酸)指导的靶基因RNA的RNA酶H介导的敲低的组合物和方法。

[0030] 所提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合物可以具有本文公开的任何寡核苷酸的任何格式、结构元件或碱基序列。在一些实施方案中，结构元件是5′-末端结构、5′-末端区域、5′-核苷酸、种子区域、种子后区域、3′-末端区域、3-′末端二核苷酸、3′-末端帽、或这些结构中的任一个的任何部分、GC含量、长GC延伸和/或任何修饰、化学、立体化学、修饰的样式、化学或立体化学、或化学部分(例如，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分、碳水化合物部分等)、任何组分、或上述任一个的任何组合。

[0031] 在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的组合物和使用方法。

[0032] 在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的组合物和使用方法，所述寡核苷酸可以同时指导靶基因RNA的RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，此类组合物的寡核苷酸可具有本文公开的寡核苷酸的格式、结构元件或碱基序列。

[0033] 在一些实施方案中，指导特定事件或活性的寡核苷酸参与所述特定事件或活性，例如靶基因或其基因产物的表达、水平或活性的降低。在一些实施方案中，当寡核苷酸在可能发生特定事件或活性的系统中的存在与所述事件或活性的可检测发生率、频率、强度和/或水平的增加相关时，认为寡核苷酸“指导”所述特定事件或活性。

[0034] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含如本文所述的寡核苷酸的任何一个或多个结构元件，例如，碱基序列(或其至少15个连续碱基的一部分)；核苷酸间键联(或其至少5个连续的核苷酸间键联的一部分)的样式；核苷酸间键联(或其至少5个连续的核苷酸间键联的一部分)的立体化学样式；5′-末端结构；5′-末端区域；第一区域；第二区域；和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽)；和任选的附加的化学部分；并且在一些实施方案中，至少一个结构元件包含手性控制的手性中心。在一些实施方案中，3′-末端二核苷酸可以包含总计两个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸还包含作为非限制性实例选自以下的化学部分：靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分、脂质部分和本文所述或本领域已知的任何其他化学部分。在一些实施方案中，结合APGR的部分是如本文所述和/或本领域已知的GalNAc的部分或其变体、衍生物或修饰形式。在一些实施方案中，寡核苷酸是单链RNAi剂。在一些实施方案中，第一区域是种子区域。在一些实施方案中，第二区域是种子后区域。

[0035] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含如本文所述的单链RNAi剂的任何一个或多个结构元件，例如5′-末端结构；或5′-末端区域；种子区域；种子后区域(种子区域与3′-末端区域之间的区域)；和3′末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽)；和任选的附加的化学部分；并且在一些实施方案中，至少一个结构元件包含手性控制的手性中心。在一些实施方案中，3′-末端二核苷酸可以包含总计两个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸还包含作为非限制性实例选自以下的化学部分：靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分和脂质部分。在一些实施方案中，结合APGR的部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体、衍生物或修饰。

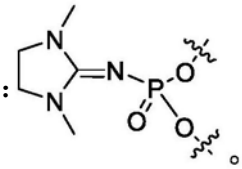
[0036] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含如本文所述的寡核苷酸的任何一个或多个结构元件，例如5′-末端结构、5′-末端区域、第一区域、第二区域、3′-末端区域和任选的附加的化学部分，其中至少一个结构元件包含手性控制的手性中心。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少总计5个没有2′-修饰的核苷酸的跨度。在一些实施方案中，寡核苷酸还包含作为非限制性实例选自以下的附加的化学部分：靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分和脂质部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导RNA干扰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，第一区域是种子区域。在一些实施方案中，第二区域是种子后区域。

[0037] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含单链RNAi剂的任何一个或多个结构元件，例如5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、种子后区域、和3′-末端区域和任选的附加

的化学部分，其中至少一个结构元件包含手性控制的手性中心；并且在一些实施方案中，所述寡核苷酸还能够指导靶基因RNA的RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所述寡核苷酸包含至少总计5个2′-脱氧核苷酸的跨度。在一些实施方案中，所述寡核苷酸还包含作为非限制性实例选自以下的化学部分：靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分、和脂质部分和本文所述的任何其他附加的化学部分。

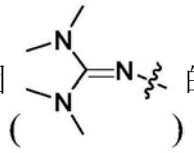
[0038] 在一些实施方案中，本公开证明寡核苷酸性质可以通过化学修饰来调节。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其包含第一多个寡核苷酸，所述第一多个寡核苷酸具有共同碱基序列并包含一个或多个核苷酸间键联、糖和/或碱基修饰。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其能够指导单链RNA干扰并且包含第一多个寡核苷酸，所述第一多个寡核苷酸具有共同碱基序列并包含一个或多个核苷酸间键联、和/或一个或多个糖和/或一个或多个碱基修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸或寡核苷酸组合物也能够指导靶基因RNA的RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，本公开证明寡核苷酸性质(例如，活性、毒性等)可以通过糖、核碱基和/或核苷酸间键联的化学修饰来调节。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其包含多个寡核苷酸，所述多个寡核苷酸具有共同碱基序列并包含一个或多个修饰的核苷酸间键联(或“非天然核苷酸间键联”，可以用来代替天然DNA和RNA中存在的天然磷酸核苷酸间键联(-OP(O)(OH)O-，在生理pH下可以盐形式(-OP(O)(O^-)O-)存在)的键联)、一个或多个修饰的糖部分和/或一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可包含两种或更多种类型的修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，中性核苷酸间键联包括三唑、炔或环状胍部分。此类部分是任选取代的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和另一个不是中性主链的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的包含多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的，并且组合物中多个寡核苷酸的水平是受控的或预定的，并且多个寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学构型。例如，在一些实施方案中，多个寡核苷酸在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50个或更多个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学构型，其各自独立地是Rp或Sp；在一些实施方案中，多个寡核苷酸在每个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学构型。在一些实施方案中，在组合物的受控水平的寡核苷酸共享共同的立体化学构型(独立地是Rp或Sp构型)时，将手性核苷酸间键联称为手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是带非负电荷的(中性或阳离子)核苷酸间键联，因为在一定pH(例如，人生理pH(～7.4)、递送部位(例如，细胞器、细胞、组织、器官、有机体等)的pH等)下，它大部分(例如，至少5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％等；在一些实施方案中，至少30％；在一些实施方案中，至少40％；在一些实施方案中，至少50％；在一些实施方案中，至少60％；在一些实施方案中，至少70％；在一些实施方案中，至少80％；在一些实施方案中，至少90％；在一些实施方案中，至少为99％；等)分别以中性或阳离子形式存在(与阴离子形式相比(例如，-O-P(O)(O^-)-O-(天然磷酸酯键联的阴离子形式)、-O-P(O)(S^-)-O-(硫代磷酸酯键联的阴离子形式)等))。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是中性核

苷酸间键联，因为在一定pH下，它大部分以中性形式存在。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是阳离子核苷酸间键联，因为在一定pH下，它大部分以阳离子形式存在。在一些实施方案中，pH是人生理pH(～7.4)。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联，因为在pH 7.4下在水溶液中，至少90％的核苷酸间键联以其中性形式存在。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联，因为在寡核苷酸的水溶液中，至少50％、60％、70％、80％、90％、95％或99％的核苷酸间键联以其中性形式存在。在一些实施方案中，百分比为至少90％。在一些实施方案中，百分比为至少95％。在一些实施方案中，百分比为至少99％。在一些实施方案中，当以其中性形式存在时，带非负电荷的核苷酸间键联(例如中性核苷酸间键联)不具有pKa小于8、9、10、11、12、13或14的部分。在一些实施方案中，本公开中的核苷酸间键联的pKa可以由CH_3-核苷酸间键联-CH_3的pKa表示(即，用两个-CH_3基团替代通过核苷酸间键联连接的两个核苷单元)。不希望受任何特定理论的束缚，在至少一些情况下，与不包含中性核苷酸间键联的可比核酸相比，寡核苷酸中的中性核苷酸间键联可以提供改善的性质和/或活性，例如改善的递送、改善的对核酸外切酶和核酸内切酶的抗性、改善的细胞摄取、改善的内含体逃逸和/或改善的核吸收等。

[0039] 在一些实施方案中，带负电荷的核苷酸间键联具有例如式I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等的结构。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含三唑或炔部分。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含环状胍部分。在一些实施方案中，包含环状胍部分的修饰的核苷酸间键联具有以下结构：  。在一些实施方案中，包含环状胍部分的中性核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含至少一个中性核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0040] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含至少一个中性核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联，其中所述硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构型的手性控制的核苷酸间键联。

[0041] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含至少一个中性核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联，其中所述硫代磷酸酯是Rp构型的手性控制的核苷酸间键联。

[0042] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含选自以下的至少一个中性核苷酸间键联：包含任选取代的三唑基基团的中性核苷酸间键联、包含任选取代的炔基基团的中性核苷酸间键联、和包含Tmg基团  的中性核苷酸间键联以及至少一个硫代磷酸酯。

[0043] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含选自以下的至少一个中性核苷酸间键联：包含任选取代的三唑基基团的中性核苷酸间键联、包含任选取代的炔基基团的中性核苷酸间键联、和包含Tmg基团的中性核苷酸间键联以及至

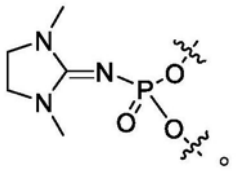
少一个硫代磷酸酯，其中所述硫代磷酸酯是Sp构型的手性控制的核苷酸间键联。

[0044] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含选自以下的至少一个中性核苷酸间键联：包含任选取代的三唑基基团的中性核苷酸间键联、包含任选取代的炔基基团的中性核苷酸间键联、和包含Tmg基团的中性核苷酸间键联以及至少一个硫代磷酸酯，其中所述硫代磷酸酯是Rp构型的手性控制的核苷酸间键联。

[0045] 各种类型的核苷酸间键联在性质上不同。不希望受任何理论的束缚，本公开注意到天然磷酸酯键联(磷酸二酯核苷酸间键联)是阴离子的，并且当其在体内没有其他化学修饰单独使用时可能不稳定；硫代磷酸酯核苷酸间键联是阴离子的，在体内一般比天然磷酸酯键更稳定，并且一般更疏水；中性核苷酸间键联，诸如在本公开中示例的包含环状胍部分的中性核苷酸间键联，在生理pH下是中性的，在体内可能比天然磷酸酯键更稳定，并且更疏水。

[0046] 在一些实施方案中，手性控制的中性核苷酸间键联在生理pH下是中性的、手性控制的、在体内稳定的、疏水的，并且可以增加内含体逃逸。

[0047] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个区域，例如，嵌段区域、翼区域、核心区域、5′-末端区域、3′-末端区域、中间区域、种子区域、种子后区域等。在一些实施方案中，区域(例如，嵌段区域、翼区域、核心区域、5′-末端区域、3′-末端区域、中间区域等)包含带非负电荷的核苷酸间键联，例如，具有式I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等。在一些实施方案中，区域包含中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，区域包含核苷酸间键联，其包含三唑或炔部分。在一些实施方案中，区域包含核苷酸间键联，其包含环状胍。在一些实施方案中，区域包含核苷酸间键联，其包含环状胍部分。在一些实施方案中，区域包含核苷酸间键联，其具有以下结构：



在一些实施方案中，此类核苷酸间键联是手性控制的。

[0048] 在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其包含第一多个寡核苷酸，所述第一多个寡核苷酸具有共同碱基序列并包含一个或多个核苷酸间键联、糖和/或碱基修饰。

[0049] 在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其能够指导单链RNA干扰并且包含第一多个寡核苷酸，所述第一多个寡核苷酸具有共同碱基序列并包含一个或多个核苷酸间键联、和/或一个或多个糖和/或一个或多个碱基修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸或寡核苷酸组合物也能够指导靶基因RNA的RNA酶H介导的敲低。

[0050] 在一些实施方案中，核苷酸是天然核苷酸。在一些实施方案中，核苷酸是修饰的核苷酸。在一些实施方案中，核苷酸是核苷酸类似物。在一些实施方案中，碱基是修饰的碱基。在一些实施方案中，碱基是受保护的核碱基，诸如在寡核苷酸合成中使用的受保护的核碱基。在一些实施方案中，碱基是碱基类似物。在一些实施方案中，糖是修饰的糖。在一些实施方案中，糖是糖类似物。在一些实施方案中，核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，核苷酸包含碱基、糖和核苷酸间键联，其中所述碱基、糖和核苷酸间键联各自独立且任选地是天然存在的或非天然存在的。在一些实施方案中，核苷包含碱基和糖，其中

所述碱基和糖各自独立且任选地是天然存在的或非天然存在的。核苷酸的非限制性实例包括DNA(2′-脱氧)和RNA(2′-OH)核苷酸;以及在碱基、糖和/或核苷酸间键联处包含一个或多个修饰的那些核苷酸。糖的非限制性实例包括核糖和脱氧核糖;以及具有2′-修饰的核糖和脱氧核糖,所述2′-修饰包括但不限于2′-F、LNA、2′-OMe和2′-MOE修饰。在一些实施方案中,核苷酸间键联可以具有如本公开所述的式I的结构。在一些实施方案中,核苷酸间键联是不包含磷但用于连接两个天然或非天然糖的部分。

[0051] 在一些实施方案中,本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸组合物,其在与参考条件(例如,不存在组合物或不存在参考组合物(例如,具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立体无规组合物))相比时具有改善的性质和/或活性。

[0052] 在一些实施方案中,本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸组合物,其在与参考条件(例如,不存在组合物或不存在参考组合物(例如,具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立体无规组合物))相比时指导基因或其基因产物的表达、活性和/或水平的更大降低,单链RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低。

[0053] 在一些实施方案中,包含多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物是立体无规的,因为多个寡核苷酸在任何手性核苷酸间键联处都不共享共同的立体化学。在一些实施方案中,包含多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的,因为多个寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学。在一些实施方案中,相对于立体无规的包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,手性控制的包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物对核酸内切酶和核酸外切酶的敏感性降低。

[0054] 在一些实施方案中,寡核苷酸组合物能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,寡核苷酸组合物能够指导单链RNA干扰。在一些实施方案中,寡核苷酸组合物能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中,寡核苷酸组合物能够指导靶基因RNA的RNA酶H介导的敲低和RNA干扰。在一些实施方案中,寡核苷酸组合物能够指导第一RNA靶标的RNA酶H介导的敲低和第二RNA靶标的RNA干扰,其中所述第一和第二RNA靶标相同或不同。

[0055] 在一些实施方案中,组合物包含以下中的两个或更多个的多聚体:第一多个寡核苷酸和/或第二多个寡核苷酸,其中所述第一和第二多个寡核苷酸可以独立地通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导相同或不同靶标的敲低。

[0056] 在一些实施方案中,本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多个寡核苷酸共享:

[0057] 1)共同的碱基序列;

[0058] 2)共同的主链键联样式;

[0059] 3)独立地在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45或50个手性核苷酸间键联(“手性控制的核苷酸间键联”)处的共同的立体化学;

[0060] 所述组合物是手性控制的,因为所述组合物中的第一多个寡核苷酸的水平是预定的。

[0061] 在一些实施方案中,包含多个寡核苷酸(例如,第一多个寡核苷酸)的寡核苷酸组合物是手性控制的,因为多个寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键联处独立地共享共同

的立体化学。在一些实施方案中，多个寡核苷酸在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50个或更多个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学构型，其各自独立地是Rp或Sp。在一些实施方案中，多个寡核苷酸在每个手性核苷酸间键联处共享共同的立体化学构型。在一些实施方案中，在组合物的预定水平的寡核苷酸共享共同的立体化学构型(独立地是Rp或Sp)时，将手性核苷酸间键联称为手性控制的核苷酸间键联。

[0062] 在一些实施方案中，所提供的组合物的预定水平的寡核苷酸，例如某些示例性组合物的第一多个寡核苷酸，包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50个或更多个手性控制的核苷酸间键联。

[0063] 在一些实施方案中，至少5个核苷酸间键联是手性控制的；在一些实施方案中，至少10个核苷酸间键联是手性控制的；在一些实施方案中，至少15个核苷酸间键联是手性控制的；在一些实施方案中，每个手性核苷酸间键联都是手性控制的。

[0064] 在一些实施方案中，1%-100%的手性核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施方案中，至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的手性核苷酸间键联是手性控制的。

[0065] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸共享：

[0066] 1)共同的碱基序列；

[0067] 2)共同的主链键联样式；和

[0068] 3)共同的主链手性中心样式，所述组合物是单个寡核苷酸的基本上纯的制品，因为所述组合物中预定水平的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。

[0069] 在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包括至少一个包含手性控制的手性中心的核苷酸间键联。

[0070] 在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸是所提供的组合物中的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸是所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸是所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列、碱基修饰、糖修饰和/或修饰的核苷酸间键联的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列、碱基修饰、糖修饰和/或修饰的

核苷酸间键联的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸是所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列、碱基修饰样式、糖修饰样式和/或修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，所提供的组合物中的具有或包含共同的碱基序列、碱基修饰样式、糖修饰样式和/或修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸是所提供的组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中，所提供的组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0071] 在一些实施方案中，预定水平为1-100%。在一些实施方案中，预定水平为至少1%。在一些实施方案中，预定水平为至少5%。在一些实施方案中，预定水平为至少10%。在一些实施方案中，预定水平为至少20%。在一些实施方案中，预定水平为至少30%。在一些实施方案中，预定水平为至少40%。在一些实施方案中，预定水平为至少50%。在一些实施方案中，预定水平为至少60%。在一些实施方案中，预定水平为至少10%。在一些实施方案中，预定水平为至少70%。在一些实施方案中，预定水平为至少80%。在一些实施方案中，预定水平为至少90%。在一些实施方案中，预定水平为至少$5*(1/2^g)$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$10*(1/2^g)$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$100*(1/2^g)$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.80)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.80)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.80)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.85)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.90)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.95)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.96)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.97)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.98)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，预定水平为至少$(0.99)^g$，其中g是手性控制的核苷酸间键联的数目。在一些实施方案中，为了确定组合物中具有g个手性控制的核苷酸间键联的寡核苷酸的

水平,g个手性控制的核苷酸间键联的每一个的非对映体纯度的乘积:(手性控制的核苷酸间键联1的非对映体纯度)*(手性控制的核苷酸间键联2的非对映体纯度)*.....*(手性控制的核苷酸间键联g的非对映体纯度)用作所述水平,其中每个手性控制的核苷酸间键联的非对映体纯度独立地由二聚体的非对映体纯度表示,所述二聚体包含相同的核苷酸间键联和侧接所述核苷酸间键联的核苷并且由与寡核苷酸可比的方法制备(例如,可比的或优选相同的寡核苷酸制备周期,其包括可比的或优选相同的试剂和反应条件)。

[0072] 在一些实施方案中,寡核苷酸和/或非对映体纯度的水平可以通过分析方法(例如色谱法、分光光度法、光谱法或其任何组合)来确定。

[0073] 本公开尤其涵盖了以下认识:立体无规的寡核苷酸制品含有多个例如在寡核苷酸链内的各个主链手性中心的立体化学结构(或立体化学)方面彼此不同的不同化学实体。在不控制主链手性中心的立体化学的情况下,立体无规的寡核苷酸制品提供了不受控制的组合物,其包含未定水平的寡核苷酸立体异构体。即使这些立体异构体可能具有相同的碱基序列和/或化学修饰,但至少由于它们的主链立体化学不同,它们是不同的化学实体,并且如本文所证明的它们可以具有不同的性质,例如对核酸酶的敏感性、活性、分布等。在一些实施方案中,特定的立体异构体可以例如通过其碱基序列、其长度、其主链键联样式和其主链手性中心样式来定义。在一些实施方案中,本公开证明了通过控制寡核苷酸内的立体化学实现的性质和活性的改善可以与通过使用化学修饰实现的那些改善可比或者甚至更好。

[0074] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸,例如能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸、能够指导单链RNA干扰(例如,单链RNAi剂、ssRNA或ssRNAi)的寡核苷酸或者能够指导单链RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸,由以下结构表示:

[0075] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′,

[0076] 其中变量各自独立地如本公开所述。

[0077] 在一些实施方案中,PX0是5′-末端结构。在一些实施方案中,PX1至PX26各自独立地是核苷酸间键联。在一些实施方案中,PX27是核苷酸间键联或OH。在一些实施方案中,N1至N27独立地表示核苷。在一些实施方案中,N1-PX1至N27-PX27独立地表示核苷酸。任何核苷可以与任何相邻核苷相同或不同。任何核苷酸可以与任何相邻核苷酸相同或不同。在一些实施方案中,其中mz至yz中的任一个>1,N18至N27中的每个碱基可以相同或不同;并且/或者N18至N27中的每个核苷可以相同或不同并且可以独立地包含相同或不同的修饰(例如2′-修饰)。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10。在一些实施方案中:如果在-$(N18-PX18)_{mz}$-中,mz>1,则每个N18可以相同或不同并且/或者每个PX18可以相同或不同;如果在-$(N19-PX19)_{nz}$-中,nz>1,则每个N19可以相同或不同并且/或者每个PX19可以相同或不同;如果在-$(N20-PX20)_{pz}$-中,pz>1,则每个N20可以相同或不同并且/或者每个PX20可以相同或不同;如果在-$(N21-PX21)_{rz}$-中,rz>1,则每个N21可以相同或不同并且/或者每个PX21可以相同或不同;如果在-$(N22-PX22)_{sz}$-中,sz>1,则每个N22可以相同或不同并且/或者每个PX22可以相同或不同;如果在-$(N23-PX23)_{tz}$-中,tz>1,则每

个N23可以相同或不同并且/或者每个PX23可以相同或不同;如果-(N24-PX24)$_{vz}$-中,vz＞1,则每个N24可以相同或不同并且/或者每个PX24可以相同或不同;如果-(N25-PX25)$_{wz}$-中,wz＞1,则每个N25可以相同或不同并且/或者每个PX26可以相同或不同;如果在(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-中,yz＞1,则每个N26可以相同或不同并且每个N27可以相同或不同,并且每个N26和N27可以相同或不同,并且/或者每个PX26可以相同或不同,并且/或者每个PX27可以相同或不同,并且/或者每个PX26和PX27可以相同或不同;等。

[0078] 在一些实施方案中,N或PX可以各自独立且任选地还包含一个或多个附加的化学部分,例如靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分、脂质部分等。

[0079] 在一些实施方案中,PX1至PX27各自独立地表示核苷酸间键联,其中PX1至PX27各自可以相同或不同。在一些实施方案中,PX1至PX27各自独立地表示核苷酸间键联,其是磷酸二酯、硫代磷酸酯、Sp构型的硫代磷酸酯、Rp构型的硫代磷酸酯、核苷酸间键联、Sp构型的核苷酸间键联或Rp构型的核苷酸间键联,其中PX1至PX27各自可以相同或不同。

[0080] 在一些实施方案中,3′-末端区域表示为:-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$,其中yz＝1并且zz＝0,或者yz＝0并且zz＝1,或者yz＝1并且zz＝1;-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$,其中yz＝1;-(CAP)$_{zz}$,其中zz＝1;或者-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$,其中yz＝1并且zz＝1。

[0081] 在一些实施方案中,PX27表示核苷酸间键联或OH。在一些实施方案中,zz＝0,yz＝1并且PX27是-OH。在一些实施方案中,zz＝1并且yz＝1,并且PX27是核苷酸间键联。

[0082] 在一些实施方案中,PX27表示核苷酸间键联,其是磷酸二酯、硫代磷酸酯、Sp构型的硫代磷酸酯、Rp构型的硫代磷酸酯、核苷酸间键联、Sp构型的核苷酸间键联或Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,PX27是-OH。

[0083] 在一些实施方案中,其中zz＝1(例如,在CAP的存在下),PX27表示核苷酸间键联,其是磷酸二酯、硫代磷酸酯、Sp构型的硫代磷酸酯、Rp构型的硫代磷酸酯、核苷酸间键联、Sp构型的核苷酸间键联或Rp构型的核苷酸间键联。

[0084] 在一些实施方案中,寡核苷酸以5′至3′的顺序包含5′-末端区域、种子区域、种子后区域和3′-末端区域,任选地还包含附加的化学部分。

[0085] 在一些实施方案中,5′-末端区域是寡核苷酸的整个部分,其在种子区域的5′端。在一些实施方案中,3′-末端区域是寡核苷酸的整个部分,其在种子后区域的3′端。

[0086] 在一些实施方案中,5′-末端区域表示为以下中的任一个:PX0-、PX0-N1-、PX0-N1-PX1-、PX0-N1-PX1-N2-、PX0-N1-PX1-N2-PX2-、PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-或PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-。

[0087] 在一些实施方案中,5′-末端区域表示为以下中的任一个:PX0-、PX0-N1-或PX0-N1-PX1-。

[0088] 在一些实施方案中,5′-末端结构表示为以下中的任一个:PX0-、PX0-N1-或PX0-N1-PX1-。

[0089] 在一些实施方案中,5′-末端结构表示为PX0-。

[0090] 在一些实施方案中,5′-末端结构是5′-末端基团。

[0091] 在一些实施方案中,5′-末端结构包含5′-末端基团。

[0092] 在一些实施方案中,-N1-PX1-表示5′核苷酸部分。在一些实施方案中,-N1-代表5′

核苷。

[0093] 在一些实施方案中,5′-末端核苷是-N1-。

[0094] 在一些实施方案中,5′-末端核苷酸是-N1-PX1-。

[0095] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-末端核苷或5′-末端核苷酸。

[0096] 在一些实施方案中,-PX0-、-PX0-N1-和-PX0-N1-PX1-由本文所述的以下结构表示:5′-末端结构、5′-末端区域、5′-核苷酸、修饰的5′-核苷酸、5′-核苷酸类似物、或5′-核苷、修饰的5′-核苷或5′-核苷类似物。

[0097] 在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域。在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域。在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域。在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域。在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域。在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域。在一些实施方案中,-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域。

[0098] 在一些实施方案中,-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域(例如,种子区域与3′-末端区域之间的区域)。

[0099] 在一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0100] 在一些实施方案中,-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0101] 在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域,并且-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0102] 在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域,并且-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0103] 在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域,并且-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0104] 在一些实施方案中,-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域,并且-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-

N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0105] 在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域,并且-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0106] 在一些实施方案中,-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域,并且-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0107] 在一些实施方案中,-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域,并且-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域。

[0108] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-表示种子区域;-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0109] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域;-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0110] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域;-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0111] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域;-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0112] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-表示种子区域;-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0113] 在一些实施方案中,5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域;-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′表示3′-末端区域。

[0114] 在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz各自独立地是0至10。

[0115] 在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约49个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约45个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约40个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约35个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约30个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约25个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约23个核苷酸。在一些实施方案中,mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz可以各自独立地是0至10,并且寡核苷酸的总长度不超过约21个核苷酸。

[0116] 在一些实施方案中,-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-表示3′-末端二核苷酸,其中yz是1。当yz=0时,不存在3′-末端二核苷酸。当yz=1时,存在3′-末端二核苷酸。

[0117] 在一些实施方案中,-(CAP)$_{zz}$-表示任选的3′-末端帽,其中zz是0或1。当zz=0时,不存在CAP。当zz=1时,存在CAP。

[0118] 在一些实施方案中,如果yz=1,则zz=0。在一些实施方案中,如果yz=0,zz=1。在一些实施方案中,yz=1并且zz=1,这表明所述分子包含3′-末端二核苷酸和CAP两者。

[0119] 在一些实施方案中,5′-末端结构、5′-末端区域、5′-核苷酸部分、种子区域、种子后区域、3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽独立地具有本文所述的或本领域已知的任何结构。在一些实施方案中,可以合并本文所述的或本领域已知的5′-末端的任何结构、和/或本文所述的或本领域已知的5′核苷酸部分的任何结构、和/或本文所述的或本领域已知的种子区域的任何结构、和/或本文所述的或本领域已知的种子后区域的任何结构、和/或本文所述的或本领域已知的3′-末端二核苷酸的任何结构、和/或本文所述的或本领域已知的3′末端帽的任何结构。

[0120] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段,其中嵌段包含一个或多个连续的核苷、和/或核苷酸、和/或糖或碱基、和/或核苷酸间键联。在一些实施方案中,嵌段涵盖整个种子区域或其一部分。在一些实施方案中,嵌段涵盖整个种子后区域或其一部分。

[0121] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。

[0122] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是交替聚体。

[0123] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是包含交替嵌段的交替聚体。在一些实施方案中,可以通过化学修饰(包括存在或不存在)(例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰、立体化学等)或其样式来定义嵌段聚体或交替聚体。

[0124] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段，其包含两个或更多个不同的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段，其包含总计两个或更多个修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段，其包含两个或更多个不同的修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含交替嵌段，其包含两个或更多个不同的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含交替嵌段，其包含总计两个或更多个修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含交替嵌段，其包含两个或更多个不同的修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有如本文所述的主链手性中心样式。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的每个嵌段具有相同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有不同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有不同的长度和/或修饰。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有相同的长度和/或修饰。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有相同的长度。在一些实施方案中，包含修饰的核苷酸间键联的嵌段具有相同的核苷酸间键联。

[0125] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导单链RNA干扰并且包含在种子区域中的第一嵌段(种子区域-嵌段)和在种子后区域中的第二嵌段(种子后区域-嵌段)，所述嵌段各自独立地包含一个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含2、3、4、5、6、7个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含4个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含5个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含6个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含7个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含4个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含5个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含6个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含7个或多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少4个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少5个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少6个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少7个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，嵌段内的修饰的核苷酸间键联是连续的。在一些实施方案中，种子区域-嵌段的每个键联独立地是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，种子区域-嵌段的每个键联独立地是手性控制的。在一些实施方案中，种子区域-嵌段的每个键联是Sp。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段的每个键联独立地是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种

子后区域-嵌段的每个键联独立地是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段的每个键联独立地是手性控制的。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段的每个键联是Sp。

[0126] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个糖修饰。在一些实施方案中，糖修饰在2′-位置。在一些实施方案中，糖修饰选自：2′-F、2′-OMe和2′-MOE。2′-F也称为2′氟代。2′-OMe也称为2′-O-甲基。2′-MOE也称为2′-甲氧基乙基或MOE。

[0127] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导单链RNA干扰并且包含在种子区域中的第一嵌段(种子区域-嵌段)和在种子后区域中的第二嵌段(种子后区域-嵌段)，所述嵌段各自独立地包含一个或多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含2、3、4、5、6、7个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含2、3、4、5、6、7个或更多个连续的2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含4个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含5个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含6个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含7个2′-F。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含4个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含5个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含6个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含7个或更多个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少4个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少5个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少6个2′-F。在一些实施方案中，种子区域-嵌段和种子后区域-嵌段各自独立地包含至少7个2′-F。在一些实施方案中，嵌段内的2′-F是连续的。

[0128] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十个或更多个2′-F。在一些实施方案中，寡核苷酸包含二、三、四、五、六、七、八、九、十个或更多个包含2′-F的连续糖部分。

[0129] 在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F。在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F，其中两个核苷酸在第2和第14位。此类寡核苷酸的非限制性实例包括：图1F的格式70的寡核苷酸，以及WV-7540和WV-7543。

[0130] 在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F，其中两个核苷酸在第2和第14位，并且其中第一核苷酸(5′-末端核苷酸或-N1-PX1-)是2′-脱氧。这种寡核苷酸的非限制性实例包括：图1F格式70以及WV-7540和WV-7543。

[0131] 在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F，其中两个核苷酸在第2和第14位，并且其中第一核苷酸(5′-末端核苷酸或-N1-PX1-)是2′-脱氧T。这种寡核苷酸的非限制性实例包括：图1F格式70以及WV-7540和WV-7543。

[0132] 在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F，其中两个核苷酸在第2和第14位，并且其中第一核苷酸(5′-末端核苷酸或-N1-PX1-)是2′-脱氧，并且5′-末端结构(PX0)是-OH。这种寡核苷酸的非限制性实例包括：图1F的格式70的寡核苷酸，以及WV-7540和WV-7543。

[0133] 在一些实施方案中，寡核苷酸仅包含两个2′-F，其中两个核苷酸在第2和第14位，并且其中第一核苷酸(5′-末端核苷酸或-N1-PX1-)是2′-脱氧T，并且5′-末端结构(PX0)是-

OH。这种寡核苷酸的非限制性实例包括:图1F格式70以及WV-7540和WV-7543。

[0134] 在本文的一些实施方案中,关于寡核苷酸,“第一”(例如,第一核苷酸)是指寡核苷酸的5′末端,并且“最后”或“末端”(例如,最后核苷酸或末端核苷酸)是指3′末端。

[0135] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含具有特定修饰的糖,其与没有修饰或具有不同修饰的糖交替。在一些实施方案中,具有特定修饰的糖在一个或多个嵌段中出现。

[0136] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段,所述一个或多个嵌段包含具有特定的2′修饰的糖,其与独立地没有修饰或具有不同修饰的糖交替。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段,所述一个或多个嵌段包含具有2′-F修饰的糖,其与独立地没有修饰或具有不同修饰的糖交替。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段,所述一个或多个嵌段包含具有2′-OMe修饰的糖,其与独立地没有修饰或具有不同修饰的糖交替。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个嵌段,所述一个或多个嵌段包含具有2′-OMe修饰的糖,其与具有2′-F修饰的糖交替。

[0137] 在一些实施方案中,糖的嵌段具有或包含以下任一种的2′-修饰的样式:ff、fffm、fffmm、fffmmm、fffmmmm、fffmmmmm、fffmmmmmm、fffmmmmmmf、fffmmmmmmff、fffmmmmmmffm、fffmmmmmmffmm、fffmmmmmmffmmf、fffmmmmmmffmmfm、fffmmmmmmffmmfmf、fffmmmmmmffmmfmfm、fffmmmmmmffmmfmfmf、fffmmmmmmffmmfmfmfm、fffmmmmmmffmmfmfmfmm、ffmmffmm、ffmmmmmmffmmfmfmfmmm、fmfmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfmfmfmf、fmfmfmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfmfmfmfmf、fmfmfmfmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfmfmfmfmfmf、fmfmfmfmfmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmm、fmfmfmfmfmfmfmfmfmm、fmfmfmfmfmfmfmfmm、fmfmfmfmfmfmm、fmmffmm、fmmmmmmffmmfmfmfmmm、mff、mffm、mffmf、mffmff、mffmffm、mffmmffmm、mfmfm、mfmfmfmfmfffmfmfmfmmm、mfmfmfmfmfmfmfm、mfmfmfmfmfmfmfmfmfmm、mfmfmfmfmfmfmfmfmfmmm、mfmfmfmfmfmfmfmfmm、mfmfmfmfmfmfmfmm、mfmfmfmfmfmfmm、mfmfmfmfmfmmm、mfmfmfmfmfmmm、mfmfmfmfmfmmmfm、mfmfmfmfmfmmmmm、mfmfmfmfmmm、mfmfmfmfmmmfmfm、mfmfmfmfmmmfmmm、mfmfmfmfmmmmmfm、mfmfmfmmm、mfmfmfmmmfmfmfm、mfmfmfmmmfmfmmm、mfmfmfmmmfmmmfm、mfmfmfmmmmmfmfm、mfmfmmm、mfmfmmmfmfmfmfm、mfmfmmmfmfmfmmm、mfmfmmmfmfmmmfm、mfmfmmmfmmmfmfm、mfmfmmmmmfmfmfm、mfmmm、mfmmmfmfmfmfmfm、mfmmmfmfmfmfmmm、mfmmmfmfmfmmmfm、mfmmmfmfmmmfmfm、mfmmmfmmmfmfmfm、mfmmmfmmmfmfmfmfm、mmffm、mmffmm、mmffmm、mmffmmf、mmffmmff、mmffmmffm、mmffmmffmm、mmffmmfmfmfmmm、mmm、mmmffmmfmfmfmmm、mmmfmfmfmfmfmfm、mmmfmfmfmfmfmmm、mmmfmfmfmfmmmfm、mmmfmfmfmmmfmfm、mmmfmfmmmfmfmfm、mmmfmmmfmfmfmfm、mmmmffmmfmfmfmmm、mmm、mmmm、mmmmm、mmmmmffmmfmfmfmmm、mmmmmfmfmfmfmfm、mmmmmm、mmmmmmffmmfmfmfmmm、mfmf、mfmf、mfmfmf、fmfm、fmfmfm、fmfmfmf、dfdf、dfdfdf、dfdfdfdf、fdfd、fdfdfd、fdfdfdfd、dfdfmfmf、dfmfmf、mfdfmf或dfmfdf,其中m表示2′-OMe,f表示2′-F,并且d表示在2′-位置无取代。在一些实施方案中,种子区域和/或种子后区域可以包含糖修饰的嵌段。

[0138] 在一些实施方案中,嵌段是立体化学嵌段。在一些实施方案中,嵌段是Rp嵌段,因为所述嵌段的每个核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,种子区域-嵌段是Rp嵌段。在一些实施方案中,种子后区域-嵌段是Rp嵌段。在一些实施方案中,嵌段是Sp嵌段,因为所述嵌

段的每个核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中，种子区域-嵌段是Sp嵌段。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段是Sp嵌段。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含Rp嵌段和Sp嵌段两者。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个Rp嵌段，但不包含Sp嵌段。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个Sp嵌段，但不包含Rp嵌段。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个PO嵌段，其中所述嵌段的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[0139] 在一些实施方案中，种子区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联，并且每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联，并且每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含4个或多个核苷单元。在一些实施方案中，核苷单元是核苷。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含5个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含6个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子区域-嵌段包含7个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联，并且每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段是Sp嵌段，其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联，并且每个糖部分包含2′-F修饰。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含4个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含5个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含6个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子后区域-嵌段包含7个或多个核苷单元。在一些实施方案中，种子区域和/或种子后区域可以包含嵌段。在一些实施方案中，种子区域和/或种子后区域包含立体化学嵌段。

[0140] 在一些实施方案中，区域、嵌段或寡核苷酸中的核苷类型之后是指定类型的核苷酸间键联，例如天然磷酸酯键联、修饰的核苷酸间键联、Rp手性核苷酸间键联、Sp手性核苷酸间键联等。在一些实施方案中，A之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，A之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，A之后是天然磷酸酯键联(PO)。在一些实施方案中，U之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，U之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，U之后是天然磷酸酯键联(PO)。在一些实施方案中，C之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，C之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，C之后是天然磷酸酯键联(PO)。在一些实施方案中，G之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，G之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，G之后是天然磷酸酯键联(PO)。在一些实施方案中，C和U之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，C和U之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，C和U之后是天然磷酸酯键联(PO)。在一些实施方案中，A和G之后是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中，A和G之后是Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中，A和G之后是天然磷酸酯键联(PO)。

[0141] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含交替嵌段，其包含修饰的糖部分和未修饰的糖部分。在一些实施方案中，修饰的糖部分包含2′-修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含交替的2′-OMe修饰的糖部分和未修饰的糖部分。

[0142] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个2′-F修饰的糖部分，其3′-核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性控制的并且是Rp。在一些实施方案

中，修饰的核苷酸间键联是手性控制的并且是Sp。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个2′-OR^1修饰的糖部分，其3′-核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[0143] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有主链手性中心样式，其包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m(除非另外指明，否则对修饰和立体化学的样式的描述是本领域通常使用的从5′至3′)。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含或者是(Sp)m(Rp)n。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含或者是(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含或者是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含或者是(Np)tRp(Sp)m。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含或者是(Sp)tRp(Sp)m。在一些实施方案中，所提供的主链手性中心样式包含重复的(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m单元。在一些实施方案中，重复单元是(Sp)m(Rp)n。在一些实施方案中，重复单元是SpRp。在一些实施方案中，重复单元是SpSpRp。在一些实施方案中，重复单元是SpRpRp。在一些实施方案中，重复单元是RpRpSp。在一些实施方案中，重复单元是(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中，重复单元是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中，重复单元是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。

[0144] 在一些实施方案中，t、n和m各自独立地是1-20。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，m是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，m是2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，t是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，t是2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，m和t各自独立地是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，m和t各自独立地是2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，m和t中的至少一个是至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，m是至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一些实施方案中，t是至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0145] 在一些实施方案中，包含(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的样式或重复样式的区域(结构上从第一个开始，到最后一个终止，分别具有(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m样式或重复样式的核苷酸间键联的核苷酸间键联；“(重复)(Sp)m(Rp)n区域”、“(重复)((Rp)n(Sp)m区域”、“(重复)(Np)t(Rp)n(Sp)m区域”或“(重复)(Sp)t(Rp)n(Sp)m区域”，分别取决于重复与否。例如，WV-2555中的(Sp)t(Rp)n(Sp)m区域((Sp)7(Rp)1(Sp)3)：mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU)不包含2′-OR糖修饰。在一些实施方案中，所述区域中的每个糖部分在2′-位置处是-CH_2-。在一些实施方案中，所述区域中的每个糖部分是DNA的未修饰的天然2′-脱氧核糖部分。在一些实施方案中，包含主链手性中心(其包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m)的样式或重复样式的区域侧接5′-末端区域，其在结构上终止于核苷部分(所述核苷部分在其3′-末端连接到包含主链手性中心(其包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m)的样式或重复样式的区域的第一个核苷酸间键联。例如，WV-2555中的侧接的5′-末端区域：mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU)。在一些实施方案中，包含主链手性中心(其包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m)的样式或重复样式的区域侧接3′-末端区域，其在结构上开始于核苷部分(所

述核苷部分在其5′-末端连接到包含主链手性中心(其包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m)的样式或重复样式的区域的最后一个核苷酸间键联。例如,WV-2555中的侧接的3′-末端区域:mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU)。在一些实施方案中,包含主链手性中心的样式或重复样式的区域侧接5′-末端区域和3′-末端区域,所述主链手性中心包含或者是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含修饰的核苷酸间键联,其包含Sp键联磷。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含一个或多个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,侧接的5′-末端仅包含一个修饰的核苷酸间键联(即5′-末端核苷酸间键联)以及一个或多个连续的天然磷酸酯键联(例如,WV-2555中:mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU(SOOOSSSSSSSRSSSOOOS))。在一些实施方案中,侧接的3′-末端仅包含一个修饰的核苷酸间键联(即3′-末端核苷酸间键联)以及一个或多个连续的天然磷酸酯键联(例如,WV-2555中:mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU(SOOOSSSSSSSRSSSOOOS))。在一些实施方案中,侧接的5′-末端区域和/或3′-末端区域包含2′-修饰的糖单元。在一些实施方案中,5′-末端区域和/或3′-末端区域中的每个糖单元被独立地修饰。在一些实施方案中,5′-末端区域和/或3′-末端区域中的每个糖单元独立地包含2′-修饰(例如,WV-2555中:mA*SmGmCmUmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU.)。在一些实施方案中,5′-末端区域和/或3′-末端区域中的每个糖单元包含相同的2′-修饰。在一些实施方案中,2′-修饰是2′-OR,其中R是任选取代的C1-6脂族。在一些实施方案中,2′-修饰是2′-OMe。在一些实施方案中,2′-修饰是2′-MOE。在一些实施方案中,2′-修饰是LNA修饰(其包括C2-C4桥的类型)。

[0146] 在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Rp/Sp)-(全部Rp或全部Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Rp)-(全部Sp)-(Rp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Sp)-(全部Sp)-(Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Sp)-(全部Rp)-(Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式包括(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0147] 在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Rp/Sp)-(全部Rp或全部Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Sp)-(全部Sp)-(Sp)。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Rp)-(全部Sp)-(Rp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Sp)-(全部Rp)-(Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,所提供的主链手性中心的样式是(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0148] 在一些实施方案中,种子区域和/或种子后区域或其任何部分可以包含主链手性中心的样式。

[0149] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含特定类型的核苷酸间键联，其与不同类型的核苷酸间键联交替。在一些实施方案中，各种类型的核苷酸间键联包括但不限于磷酸二酯、硫代磷酸酯、立体无规硫代磷酸酯、立体控制的硫代磷酸酯(Rp或Sp)、二硫代磷酸酯或者本文所述或本领域已知的任何其他类型的核苷酸间键联。

[0150] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[0151] 1)具有共同的碱基序列；并且

[0152] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联。

[0153] 在一些实施方案中，本公开提供了包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[0154] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；并且

[0155] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联。

[0156] 在一些实施方案中，参考条件是不存在组合物。在一些实施方案中，参考条件是存在参考组合物。在本公开中充分描述了包含参考多个寡核苷酸的示例性参考组合物。在一些实施方案中，与所提供的组合物中的第一多个寡核苷酸相比，参考多个寡核苷酸具有不同的结构元件(化学修饰、立体化学等)。在一些实施方案中，所提供的包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的，因为所述第一多个寡核苷酸包含一个或多个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的，因为所述第一多个寡核苷酸包含1-20个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所述第一多个寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同化学修饰的寡核苷酸的立体无规制品。在一些实施方案中，参考组合物是立体异构体的混合物，而所提供的组合物是一种立体异构体的单链RNAi剂。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的碱基序列。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的化学修饰。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的糖修饰。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的碱基修饰。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的碱基序列和相同的化学修饰。在一些实施方案中，在所提供的组合物中，参考多个寡核苷酸具有与第一多个寡核苷酸相同的立体化学，但是具有不同的化学修饰，例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等。

[0157] 在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸与靶RNA序列互补或基本上互补，具有总计约15至约49个核苷酸的长度，其中所述寡核苷酸包含至少一个非天然碱基、糖和/或核苷酸间键联。

[0158] 在一些实施方案中，本公开提供了包含单链RNAi剂的寡核苷酸组合物，其中所述单链RNAi剂与靶RNA序列互补或基本上互补，具有总计约15至约49个核苷酸的长度，并能够指导靶标特异性RNA干扰，其中所述单链RNAi剂包含至少一个非天然碱基、糖和/或核苷酸间键联。

[0159] 在一些实施方案中，长度为总计15至49、约17至约49、17至49、约19至约29、19至29、约19至约25、19至25、约19至约23或19至23个核苷酸。

[0160] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[0161] 1)具有与转录物中的靶序列互补或基本上互补的共同的碱基序列；并且

[0162] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联，

[0163] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与转录物接触时，转录物的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[0164] 在一些实施方案中，本公开提供了包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[0165] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；并且

[0166] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联，

[0167] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[0168] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中所述第一多个寡核苷酸属于特定的寡核苷酸类型，其通过以下来定义：

[0169] 1)碱基序列；

[0170] 2)主链键联样式；

[0171] 3)主链手性中心样式；以及

[0172] 4)主链磷修饰样式。

[0173] 在一些实施方案中，本公开提供了包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中所述第一多个寡核苷酸属于特定的寡核苷酸类型，其通过以下来定义：

[0174] 1)碱基序列；

[0175] 2)主链键联样式；

[0176] 3)主链手性中心样式；以及

[0177] 4)主链磷修饰样式。

[0178] 在一些实施方案中，本公开提供了包含属于一定寡核苷酸类型的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0179] 1)碱基序列；

[0180] 2)主链键联样式；

[0181] 3)主链手性中心样式；以及

[0182] 4)主链磷修饰样式，

[0183] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，

[0184] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与转录物接触时，转录物的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物

及其组合组成的组。

[0185] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸能够指导单链RNA干扰并且属于一定的寡核苷酸类型，其中所述寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0186] 1)碱基序列；

[0187] 2)主链键联样式；

[0188] 3)主链手性中心样式；以及

[0189] 4)主链磷修饰样式，

[0190] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，

[0191] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[0192] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有图1所示的任何格式，或图1所示的任何格式的任何结构元件。

[0193] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂具有图1所示的任何格式，或图1所示的任何格式的任何结构元件。

[0194] 本公开尤其提供的数据表明，所公开格式的各种寡核苷酸能够指导若干个不同基因中的任一个中的靶基因或其基因产物(当其靶向针对若干个不同序列中的任一个时)的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，本公开提供的数据表明，所公开格式的各种RNAi剂能够指导许多不同基因中的任一个针对许多不同序列中的任一个的RNA干扰。

[0195] 在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式1。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式2。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式3。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式4。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式5。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式6。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式7。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式8。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式9。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式10。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式11。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式12。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式13。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式14。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式15。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式16。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式17。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式18。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式19。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式20。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式21。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式22。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式23。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式24。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式25。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式26。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式27。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式28。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式29。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式30。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式31。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式32。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式33。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式34。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式35。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式36。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式37。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式38。在一些

实施方案中，寡核苷酸具有格式39。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式40。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式41。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式42。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式43。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式44。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式45。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式46。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式47。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式48。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式49。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式50。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式51。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式52。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式53。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式54。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式55。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式56。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式57。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式58。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式59。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式60。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式61。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式62。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式63。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式64。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式65。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式66。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式67。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式68。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式69。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式70。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式71。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式72。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式73。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式74。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式75。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式76。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式77。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式78。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式79。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式80。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式81。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式82。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式83。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式84。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式85。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式86。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式87。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式88。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式89。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式90。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式91。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式92。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式93。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式94。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式95。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式96。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式97。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式98。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式99。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式100。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式101。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式102。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式103。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式104。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式105。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式106。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式107。表71A至71C中示出了立体控制的(手性控制的)寡核苷酸的格式的各种非限制性实例。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S1。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S2。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S3。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S4。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S5。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S6。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S7。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S8。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S9。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S10。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S11。在一些实施方案

中，寡核苷酸具有格式S12。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S13。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S14。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S15。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S16。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S17。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S18。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S19。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S20。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S21。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S22。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S23。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S24。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S25。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S26。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S27。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S28。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S29。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S30。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S31。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S32。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S33。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S34。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S35。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S36。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S37。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S38。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S39。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S40。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S41。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S42。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S43。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S44。

[0196] 在一些实施方案中，具有本文所述和/或所示的结构中的任一种的寡核苷酸能够指导RNA干扰。在一些实施方案中，具有本文所述和/或所示的结构中的任一种的寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，具有本文所述和/或所示的结构中的任一种的寡核苷酸能够指导RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，寡核苷酸包含本文所述的任何寡核苷酸或者本文所述的或图1所示的任何格式的任何结构元件。在一些实施方案中，寡核苷酸包含本文所述的任何寡核苷酸或者本文所述的或图1所示的任何格式的任何结构元件，并且能够指导RNA干扰。在一些实施方案中，寡核苷酸包含本文所述的任何寡核苷酸或者本文所述的或图1所示的任何格式的任何结构元件，并且能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，寡核苷酸包含本文所述的任何寡核苷酸或者本文所述的或图1所示的任何格式的任何结构元件，并且能够指导RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低。

[0197] 在一些实施方案中，RNAi剂包含以下中的一个或多个：5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、种子后区域和3′-末端区域以及任选的附加的化学部分。在一些实施方案中，种子区域是本文所述或本领域已知的任何种子区域。在一些实施方案中，种子后区域可以是本文所述或本领域已知的种子区域与3′-末端区域之间的任何区域。在一些实施方案中，3′-末端区域可以是本文所述或本领域已知的任何3′-末端区域。在一些实施方案中，任何任选的附加的化学部分可以是本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分。本文所述或本领域已知的任何单独的5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、种子后区域、3′-末端区域和任选的附加的化学部分可以独立地与本文所述或本领域已知的任何其他5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、种子后区域、3′-末端区域和任选的附加的化学部分组合。在一些实施方案中，作为非限制性实例，单链RNAi剂的区域是5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、种子后区域、种子区域的一部分、种子后区域的一部分或3′-末端二核苷酸。

[0198] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列由本文所公开的任何寡核苷酸

的碱基序列组成。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含以下序列，其包含本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列的15个连续碱基的序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含以下序列，其包含本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列的20个连续碱基(具有至多5个错配)的序列。

[0199] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导单链RNAi干扰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导单链RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，寡核苷酸包含靶向本文所公开的寡核苷酸靶向的任何转录物或基因的序列。

[0200] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向ACVR2B或MSTN-R。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向APOB。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向APOC3。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向FXI(因子XI)。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向KRT14。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向MSTN。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向PCSK9。

[0201] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向PNPLA3。

[0202] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可用于降低或抑制基因或其基因产物的活性、水平和/或表达。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可用于降低或抑制基因或其基因产物的活性、水平和/或表达，其中基因或其基因产物的异常或过度的活性、水平或/或表达，基因或其基因产物中的有害突变，或者基因或其基因产物的组织或细胞间或细胞内分布与病症有关，引起病症，并且/或者与病症相关联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可用于治疗病症和/或制备用于治疗病症的药物，所述病症与基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达或者异常分布有关，由其引起并且/或者与其相关联。

[0203] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可用于治疗与特定基因或基因产物有关的病症，或者用于制备用于治疗与特定基因或基因产物有关的病症的药物。在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向ACVR2B并且可用于治疗ACVR2B相关病症和/或制备ACVR2B相关病症的治疗。在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向APOB并且可用于治疗APOB相关病症和/或制备APOB相关病症的治疗。

[0204] 在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向APOC3并且可用于治疗APOC3相关病症和/或制备APOC3相关病症的治疗。

[0205] 在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向FXI(因子XI)并且可用于治疗FXI(因子XI)相关病症和/或制备FXI(因子XI)相关病症的治疗。在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向KRT或KRT14并且可用于治疗KRT或KRT14相关病症和/或制备KRT或KRT14相关病症的治疗。在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向肌生成抑制蛋白(MSTN)并且可用于治疗肌生成抑制蛋白(MSTN)相关病症和/或制备肌生成抑制蛋白(MSTN)相关病症的治疗。在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向PCSK9并且可用于治疗PCSK9相关病症和/或制

备PCSK9相关病症的治疗。

[0206] 在一些实施方案中，本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法，所述寡核苷酸能够靶向PNPLA3并且可用于治疗PNPLA3相关病症和/或制备PNPLA3相关病症的治疗。

[0207] 在一些实施方案中，能够靶向基因的寡核苷酸包含碱基序列，所述碱基序列是靶基因的碱基序列的一部分或者与靶基因的碱基序列的一部分互补或基本上互补。在一些实施方案中，一部分的长度为至少15个碱基。在一些实施方案中，单链RNAi剂的碱基序列可以包含碱基序列或由碱基序列组成，所述碱基序列具有与指定碱基序列的指定最大错配数。

[0208] 在一些实施方案中，错配是当两个序列被最大限度地比对和比较时碱基序列或长度之间的差异。作为非限制性实例，如果一个序列中特定位置的碱基与另一个序列中对应位置的碱基之间存在差异，则算作错配。因此，例如，如果一个序列中的位置具有特定碱基(例如，A)，而另一序列中的对应位置具有不同的碱基(例如，G、C或U)，则算作错配。例如，如果一个序列中的位置具有碱基(例如，A)，而另一序列中的对应位置没有碱基(例如，所述位置是包含磷酸糖主链但没有碱基的无碱基核苷酸)或跳过所述位置，也算作错配。任一序列(或者有义链或反义链)中的单链切口可以不算作错配，例如，如果一个序列包含序列5′-AG-3′，而另一序列包含序列5′-AG-3′且在A与G之间具有单链缺口，将不算作错配。碱基修饰一般不被认为是错配，例如，如果一个序列包含C，而另一序列在同一位置包含修饰的C(例如，5mC)，则可以不算作错配。在一些实施方案中，出于计数错配的目的，用T取代U或反之亦然不认为是错配。

[0209] 在一些实施方案中，寡核苷酸与靶序列(例如，RNA，诸如mRNA)互补或完全或100％互补，这意味着所述寡核苷酸的碱基序列与和靶基因完全互补(例如，通过Watson-Crick碱基配对的碱基对)的序列没有错配。不希望受到任何特定理论的束缚，本公开指出，对于单链RNAi剂，5′-末端核苷酸部分或3′-末端二核苷酸不必与靶标碱基配对。这些可以是错配。此外，反义寡核苷酸或单链RNAi剂可能具有少量内部错配，并且仍指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低，并且/或者指导由RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰。如果寡核苷酸的第一碱基序列(例如，反义寡核苷酸或单链RNAi剂)与和靶序列100％互补的参考碱基序列具有少量错配，则所述第一碱基序列与靶序列基本上互补。在一些实施方案中，寡核苷酸(例如，反义寡核苷酸或单链RNAi剂)可以具有与靶序列互补或基本上互补的碱基序列。在一些实施方案中，互补是基于Watson-Crick碱基配对(鸟嘌呤-胞嘧啶和腺嘌呤-胸腺嘧啶/尿嘧啶)确定的，其中鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶可以被任选且独立地修饰，但保持其未修饰时的配对氢键结样式。在一些实施方案中，与另一个序列互补的序列包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个碱基。

[0210] 在一些实施方案中，寡核苷酸、寡核苷酸组合物或寡核苷酸类型具有共同的主链键联样式。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少10个修饰的核苷酸间键联。

[0211] 在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少15个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少19个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含不超过10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含不超过19个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含不超过15个修

饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含11至21个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含0个磷酸二酯。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含1个磷酸二酯。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个磷酸二酯。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少2至19个磷酸二酯。在一些实施方案中，磷酸二酯任选地是连续的或不连续的。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联任选地是连续的或不连续的。

[0212] 在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少10个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少11个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少12至19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含至少12、13、14、15、16、17、18、19或20个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含0个磷酸二酯。在一些实施方案中，共同的主链键联样式包含1至6个磷酸二酯和13至19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，磷酸二酯任选地是连续的或不连续的。在一些实施方案中，硫代磷酸酯键联任选地是连续的或不连续的。

[0213] 在一些实施方案中，寡核苷酸、寡核苷酸组合物或寡核苷酸类型具有共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少1个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少1个核苷酸间键联，其是Sp构型的硫代磷酸酯。

[0214] 在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少5个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少6至19个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含不超过8个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含不超过1至7个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含不超过8个不是手性的核苷酸间键联(作为非限制性实例，磷酸二酯)。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含不超过1、2、3、4、5、6或7个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少10个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过8个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少11个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过7个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少12个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过6个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少13个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过6个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少14个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过5个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，共同的主链手性中心样式包含至少15个Sp构型的核苷酸间键联以及不超过4个不是手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中，Sp构型的核苷酸间键联任选地是连续的或不连续的。在一些实施方案中，Rp构型的核苷酸间键联任选地是连续的或不连续的。在一些实施方案中，不是手性的核苷酸间键联任选地是连续的或不连续的。

[0215] 在一些实施方案中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式。在一些实施方案中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，因为所述组合物含有预定水平的单个寡核苷酸类型的寡核苷酸，其中寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0216] 1)碱基序列；

[0217] 2)主链键联样式；

[0218] 3)主链手性中心样式；以及

[0219] 4)主链磷修饰样式。

[0220] 如上文所指出并且如本领域所理解的，在一些实施方案中，寡核苷酸的碱基序列可以指寡核苷酸中核苷残基的同一性和/或修饰状态(例如，糖和/或碱基组分，相对于标准天然存在的核苷酸诸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶而言)和/或此类残基的杂交特征(即，与特定互补残基杂交的能力)。

[0221] 在一些实施方案中，特定的寡核苷酸类型可以通过以下来定义：

[0222] 1A)碱基同一性；

[0223] 1B)碱基修饰样式；

[0224] 1C)糖修饰样式；

[0225] 2)主链键联样式；

[0226] 3)主链手性中心样式；以及

[0227] 4)主链磷修饰样式。

[0228] 因此，在一些实施方案中，特定类型的寡核苷酸可以共享相同的碱基，但是其碱基修饰和/或糖修饰的样式不同。在一些实施方案中，特定类型的寡核苷酸可以共享相同的碱基和碱基修饰样式式(包括例如不存在碱基修饰)，但是糖修饰的样式不同。

[0229] 在一些实施方案中，特定类型的寡核苷酸在化学上是相同的，因为它们具有相同的碱基序列(包括长度)、相同的糖和碱基部分的化学修饰样式、相同的主链键联样式(例如，天然磷酸酯键联、带非负电荷的键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸三酯键联及其组合的样式)、相同的主链手性中心样式(例如，手性核苷酸间键联的立体化学样式(Rp/Sp))以及相同的主链磷修饰样式(例如，核苷酸间磷原子的修饰样式(诸如-S-)和式I的$-L-R^1$)。

[0230] 在一些实施方案中，本公开提供了包含多个(例如，多于5、6、7、8、9或10个)核苷酸间键联的寡核苷酸(特别是包含多个(例如，多于5、6、7、8、9或10个)手性核苷酸间键联的寡核苷酸)的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，在寡核苷酸的立体无规或外消旋制品中，至少一个手性核苷酸间键联形成为具有小于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于95:5的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于96:4的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于97:3的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于99:1的非对映选择性。在一些实施方案中，寡核苷酸中的手性核苷酸间键联的非对映选择性可以通过模型反应(例如，在基本相同或可比的条件下形成二聚体)来测量，其中所述二聚体具有与手性核苷酸间键联相同的核苷酸间键联，所述二聚体的5′-核苷与手性

核苷酸间键联的5′-末端的核苷相同，并且所述二聚体的3′-核苷与手性核苷酸间键联的3′-末端的核苷相同。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联在键联磷处具有90％-100％(例如，90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％)的非对映体纯度。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联在键联磷处具有95％-100％(例如，95％、96％、97％、98％、99％或99.5％)的非对映体纯度。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联在键联磷处具有97％-100％(例如，97％、98％、99％或99.5％)的非对映体纯度。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联具有至少97％的非对映体纯度。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联具有至少98％的非对映体纯度。在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联具有至少99％的非对映体纯度。在一些实施方案中，非手性控制(外消旋/立体无规)的核苷酸间键联具有小于90％的非对映体纯度。

[0231] 本公开尤其提供了用于优化性质的寡核苷酸组合物和技术。

[0232] 本公开尤其提供了用于优化性质(例如，改善的单链RNA干扰、RNA酶H介导的敲低等)的寡核苷酸组合物和技术。在一些实施方案中，本公开提供了用于降低与寡核苷酸及其组合物的施用相关联的免疫反应的方法(即，施用寡核苷酸组合物使得对组合物中寡核苷酸的不良免疫反应例如相对于用具有可比的或相同核苷酸序列的核苷酸的参考组合物观察到的不良免疫反应而言减少的方法)。在一些实施方案中，本公开提供了通过寡核苷酸及其组合物增加与某些蛋白质的结合的方法。在一些实施方案中，本公开提供了通过寡核苷酸及其组合物增加与某些蛋白质的结合的方法。在一些实施方案中，本公开提供了用于增强寡核苷酸及其组合物的递送的方法。本公开尤其涵盖以下认识：在一些实施方案中，寡核苷酸向其靶标的最佳递送涉及寡核苷酸与某些蛋白质结合的平衡，使得可以将寡核苷酸转运至所需位置，并且涉及寡核苷酸的释放，使得寡核苷酸可以从某些蛋白质中适当释放出来以执行其所需功能，例如，与其靶标杂交、切割其靶标、抑制翻译、调节转录物加工等。如本公开所示例的，本公开尤其认识到，可以通过化学修饰和/或立体化学来实现寡核苷酸性质的改善。

[0233] 在一些实施方案中，本公开提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括向受试者施用本文所述的寡核苷酸组合物。

[0234] 在一些实施方案中，疾病是其中在施用所提供的组合物之后，通过单链RNA干扰敲低靶核酸可以修复、恢复或引入新的有益功能的疾病。

[0235] 在一些实施方案中，疾病是癌症。

[0236] 在一些实施方案中，共同序列包括选自表1A的序列。在一些实施方案中，共同序列是选自表1A的序列。在一些实施方案中，主链手性中心样式选自表1A中所述的那些样式。

[0237] 在一些实施方案中，本公开提供了一种方法，所述方法包括施用包含第一多个寡核苷酸的组合物，所述组合物与包含多个寡核苷酸的参考组合物相比表现出改善的递送，所述多个核苷酸也各自具有共同的碱基序列，但是在结构上与所述第一多个寡核苷酸不同，因为：

[0238] 参考多个寡核苷酸中的各个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同；并且/或者

[0239] 参考多个寡核苷酸中的至少一些寡核苷酸具有与由所述组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。

[0240] 在一些实施方案中，本公开提供了施用寡核苷酸组合物的方法，所述寡核苷酸组

合物包含能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低并具有共同核苷酸序列的第一多个寡核苷酸，所述改善包括：

[0241] 施用包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸，其特征在于相对于具有相同的共同核苷酸序列的参考寡核苷酸组合物而言改善的递送。

[0242] 在一些实施方案中，本公开提供了施用寡核苷酸组合物的方法，所述寡核苷酸组合物包含能够指导单链RNA干扰并具有共同核苷酸序列的第一多个寡核苷酸，所述改善包括：

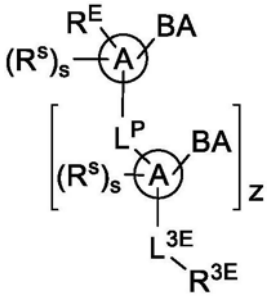
[0243] 施用包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸，其特征在于相对于具有相同的共同核苷酸序列的参考寡核苷酸组合物而言改善的递送。

[0244] 在一些实施方案中，本公开提供了选自本文所公开的任何表(包括但不限于表1A)或其他地方的寡核苷酸的单链RNAi剂。在一些实施方案中，本公开提供了选自本文所公开的任何表(包括但不限于表1A)或其他地方的寡核苷酸的单链RNAi剂，其中所述寡核苷酸与脂质部分缀合。

[0245] 在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过25个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过30个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过35个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过40个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过45个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过50个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过55个碱基。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过60个碱基。

[0246] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含脂质部分。在一些实施方案中，脂质部分通过与脂质的缀合掺入。在一些实施方案中，脂质部分是脂肪酸。在一些实施方案中，寡核苷酸与脂肪酸缀合。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂还包含脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在第9或第11个核苷酸处缀合的脂质部分(从5′-末端开始计数)。在一些实施方案中，寡核苷酸在碱基处与脂肪酸缀合。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质部分。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在第9或第11个核苷酸处的碱基处缀合的脂质部分(从5′-末端开始计数)。

[0247] 在一些实施方案中，本公开提供具有式O-I或其盐的结构的化合物(例如寡核苷酸)：

[0248] 

O-I

[0249] 或其盐，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0250] 在一些实施方案中，本公开提供了具有以下结构：

[0251] A^c-[-L^M-$(R^D)_a$]$_b$、[$(A^c)_a$-L^M]$_b$-R^D、$(A^c)_a$-L^M-$(A^c)_b$或$(A^c)_a$-L^M-$(R^D)_b$

[0252] 或其盐的化合物，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0253] 在一些实施方案中，每个A^c独立地是具有式O-I或其盐的寡核苷酸的寡核苷酸部分(例如$[H]_a-A^c$或$[H]_b-A^c$是具有式O-I或其盐的寡核苷酸)。在一些实施方案中，本公开提供了具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸组合物，其包含具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸组合物，其包含预定水平(如本公开所述)的具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，本公开提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，多个(例如，第一多个)寡核苷酸或寡核苷酸类型的寡核苷酸是具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，本公开提供了具有以下结构的寡核苷酸：$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$或其盐。在一些实施方案中，所述结构为$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$或其盐。在一些实施方案中，所述结构为$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$或其盐。在一些实施方案中，所述结构为$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$或其盐。在一些实施方案中，所述结构为$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$或其盐。

[0254] 在一些实施方案中，A^c各自独立地是具有以下结构的寡核苷酸的寡核苷酸部分：5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′或其盐。

[0255] 在一些实施方案中，缀合物具有$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0256] 在一些实施方案中，本公开提供了包一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多个寡核苷酸具有以下结构：

[0257] $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$或$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$，

[0258] 其中：

[0259] A^c各自独立地是寡核苷酸部分(例如，$[H]_a-A^c$或$[H]_b-A^c$是寡核苷酸)；

[0260] a是1-1000；

[0261] b是1-1000；

[0262] L^{LD}各自独立地是接头部分；并且

[0263] R^{LD}各自独立地是脂质部分或靶向部分。

[0264] 在一些实施方案中，本公开提供了包一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多个寡核苷酸具有以下结构：

[0265] $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$或$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$，

[0266] 其中：

[0267] A^c各自独立地是寡核苷酸部分(例如，$[H]_a-A^c$或$[H]_b-A^c$是寡核苷酸)；

[0268] a是1-1000；

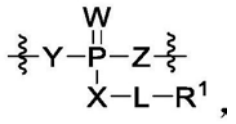
[0269] b是1-1000；

[0270] L^{LD}各自独立地是共价键或者任选取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族基团，其

中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被T^{LD}或选自以下的任选取代的基团替代:C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0271] R^{LD}各自独立地是氢或者任选取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代:C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)2-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0272] T^{LD}具有式I′的结构:

[0273] 

I'

[0274] W是O、S或Se;

[0275] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L;

[0276] L是共价键或者任选取代的直链或支链C_1-C_{10}脂族,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选取代的基团替代:C_1-C_6脂族部分、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-B(R′)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0277] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选取代的基团替代:C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[0278] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R,或者:

[0279] 两个或多个R′及其居间原子一起形成选自芳基、碳环基、杂环基和杂芳基的任选取代的C_3-C_{14}基团;

[0280] -Cy-是选自亚苯基、C_3-C_{14}亚碳环基、C_{10}-C_{14}亚芳基、C_5-C_{14}亚杂芳基和C_3-C_{14}亚杂环基的任选取代的二价环;并且

[0281] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_{20}脂族、C_3-C_{20}碳环基、C_6-C_{20}芳基、C_5-C_{20}杂芳基和C_3-C_{20}杂环基的任选取代的基团;

[0282] 在一些实施方案中,$[H]_a$-A^c或$[H]_b$-A^c是具有式O-I或其盐的结构的寡核苷酸。在一些实施方案中,$[H]_a$-A^c或$[H]_b$-A^c是具有以下结构的寡核苷酸:5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-

N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′或其盐。

[0283] 在一些实施方案中，T^{LD}中的P是P*。在一些实施方案中，缀合物具有[$(A^c)_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}的结构。在一些实施方案中，缀合物具有$(A^c)_a$-L^{LD}-R^{LD}的结构。

[0284] 在一些实施方案中，a是1-100。在一些实施方案中，a是1-50。在一些实施方案中，a是1-40。在一些实施方案中，a是1-30。在一些实施方案中，a是1-20。在一些实施方案中，a是1-15。在一些实施方案中，a是1-10。在一些实施方案中，a是1-9。在一些实施方案中，a是1-8。在一些实施方案中，a是1-7。在一些实施方案中，a是1-6。在一些实施方案中，a是1-5。在一些实施方案中，a是1-4。在一些实施方案中，a是1-3。在一些实施方案中，a是1-2。在一些实施方案中，a是1。在一些实施方案中，a是2。在一些实施方案中，a是3。在一些实施方案中，a是4。在一些实施方案中，a是5。在一些实施方案中，a是6。在一些实施方案中，a是7。在一些实施方案中，a是8。在一些实施方案中，a是9。在一些实施方案中，a是10。在一些实施方案中，a大于10。在一些实施方案中，b是1-100。在一些实施方案中，b是1-50。在一些实施方案中，b是1-40。在一些实施方案中，b是1-30。在一些实施方案中，b是1-20。在一些实施方案中，b是1-15。在一些实施方案中，b是1-10。在一些实施方案中，b是1-9。在一些实施方案中，b是1-8。在一些实施方案中，b是1-7。在一些实施方案中，b是1-6。在一些实施方案中，b是1-5。在一些实施方案中，b是1-4。在一些实施方案中，b是1-3。在一些实施方案中，b是1-2。在一些实施方案中，b是1。在一些实施方案中，b是2。在一些实施方案中，b是3。在一些实施方案中，b是4。在一些实施方案中，b是5。在一些实施方案中，b是6。在一些实施方案中，b是7。在一些实施方案中，b是8。在一些实施方案中，b是9。在一些实施方案中，b是10。在一些实施方案中，b大于10。在一些实施方案中，缀合物具有A^c-L^{LD}-R^{LD}的结构。在一些实施方案中，A^c通过其糖、碱基和/或核苷酸间键联部分中的一个或多个进行缀合。在一些实施方案中，A^c通过其5′-OH(5′-O-)进行缀合。在一些实施方案中，A^c通过其3′-OH(3′-O-)进行缀合。在一些实施方案中，A^c通过核苷酸间键联进行缀合。在一些实施方案中，A^c通过核碱基进行缀合。在一些实施方案中，A^c通过糖进行缀合。在一些实施方案中，在缀合之前，A^c-$(H)_b$(b是1-1000的整数，取决于A^c的化合价)是本文所述的寡核苷酸，例如，任一表中所述的寡核苷酸之一。在一些实施方案中，L^{LD}是-L-。在一些实施方案中，L^{LD}包含硫代磷酸酯基团。在一些实施方案中，L^{LD}是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-O-。在一些实施方案中，-C(O)NH末端连接到R^{LD}，并且-O-末端例如通过5′-或3′-末端连接到寡核苷酸。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、或C_{25}至C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}或C_{80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-70}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-70}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-60}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-60}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-50}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-50}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-40}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-40}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10-30}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{20-30}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、或C_{25}至C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、

C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}或C_{80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-80}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-70}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-70}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-60}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-60}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-50}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-50}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-40}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-40}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10-30}脂族。在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{20-30}脂族。

[0285] 在一些实施方案中，R^{LD}不是氢。在一些实施方案中，R^{LD}是脂质部分。在一些实施方案中，R^{LD}是靶向部分。在一些实施方案中，R^{LD}是包含碳水化合物部分的靶向部分。在一些实施方案中，R^{LD}是GalNAc部分。

[0286] 在一些实施方案中，单链RNAi剂是前述组合物中的任一种，其还包含一种或多种附加的组分。

[0287] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA酶H机制和RNAi机制降解靶转录物，例如RNA。

[0288] 在一些实施方案中，脂质部分与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中，改善的性质包括增加的活性(例如，增加的指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低、和/或指导单链RNA干扰、和/或指导RNA酶H介导的敲低的能力)和/或改善的组织分布。在一些实施方案中，组织是肌肉组织。在一些实施方案中，组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或隔膜。在一些实施方案中，改善的性质包括降低的hTLR9激动剂活性。在一些实施方案中，改善的性质包括hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中，改善的性质包括增加的hTLR9拮抗剂活性。

[0289] 一般来讲，如本文所述的寡核苷酸组合物的性质可以使用任何适当的测定进行评估。

[0290] 本领域技术人员将意识到并且/或者将能够容易地开发用于特定寡核苷酸组合物的适当测定。

[0291] 定义

[0292] 如本文所用，除非另外指明，否则应用以下定义。出于本公开的目的，化学元素根据元素周期表(Periodic Table of the Elements，CAS版本)和Handbook of Chemistry and Physics，第75版来鉴定。此外，有机化学的一般原理描述于"Organic Chemistry"，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito:1999，和"March's Advanced Organic Chemistry"，第5版，Smith，M.B.和March，J.编，John Wiley&Sons，New York:2001。

[0293] 脂族:如本文所用，"脂族"意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即，无支链)或支链的取代或未取代的烃链，或者完全饱和或含有一个或多个不饱和单元(但不包括芳族单元)的取代或未取代的单环、双环或多环烃环，或者其组合。在一些实施方案中，脂族基团含有1-50个脂族碳原子。在一些实施方案中，脂族基团含有1-20个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有1-9个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有1-8个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有1-7个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有1-6个脂族碳原子。

在其他实施方案中，脂族基团含有1-5个脂族碳原子，并且在又其他实施方案中，脂族基团含有1、2、3或4个脂族碳原子。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基以及其杂合物，诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0294] 烯基：如本文所用，术语“烯基”是指具有一个或多个双键的如本文所定义的烷基。

[0295] 烷基：如本文所用，术语“烷基”具有其在本领域中通常的含义，并且可以包括饱和的脂族基团，包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在一些实施方案中，烷基具有1-100个碳原子。在某些实施方案中，直链或支链烷基在其主链中具有约1-20个碳原子(例如，对于直链是C_1-C_{20}，对于支链是C_2-C_{20})，并且另选地具有约1-10个碳原子。在一些实施方案中，环烷基环在其环结构中具有约3-10个碳原子，其中此类环是单环、双环或多环，并且另选地在所述环结构中具有约5、6或7个碳。在一些实施方案中，烷基可以是低级烷基，其中低级烷基包含1-4个碳原子(例如，对于直链低级烷基是C_1-C_4)。

[0296] 炔基：如本文所用，术语“炔基”是指具有一个或多个三键的如本文所定义的烷基。

[0297] 动物：如本文所使用，术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中，“动物”是指在任何发育阶段下的人。在一些实施方案中，“动物”是指在任何发育阶段下的非人动物。在某些实施方案中，非人动物是哺乳动物(例如，啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、绵羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施方案中，动物包括但不限于哺乳动物、鸟、爬行动物、两栖动物、鱼和/或蠕虫。在一些实施方案中，动物可以是转基因动物、遗传工程化动物和/或克隆。

[0298] 大约：如本文所用，除非另外陈述或另外根据上下文显而易见，否则关于某一数值的术语“大约”或“约”通常视为包括在任一方向(大于或小于)上落在所述数值的5％、10％、15％或20％的范围内的数值(不同的是此类数值将小于可能值的0％或超过可能值的100％的情况)。在一些实施方案中，关于剂量的术语“约”的使用意指±5mg/kg/天。

[0299] 芳基：如本文所用，单独或作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指具有总计五个至三十个环成员的单环、双环或多环环系统，其中所述系统中的至少一个环是芳族。在一些实施方案中，芳基是具有总计五至十四个环成员的单环、双环或多环环系统，其中所述系统中的至少一个环是芳族并且其中所述系统中的每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中，芳基是联芳基。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在本公开的某些实施方案中，“芳基”是指可携带一个或多个取代基的芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯、萘基、联萘、蒽基等。在如本文所用的术语“芳基”的范围内也包括其中芳族环稠合于一个或多个非芳族环的基团，诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0300] 特征部分：如本文所用，短语蛋白质或多肽的“特征部分”是含有一段连续氨基酸或共同作为蛋白质或多肽的特征的多段连续氨基酸的集合的部分。每个此类连续段一般将含有至少两个氨基酸。此外，本领域普通技术人员将了解蛋白质的特征通常需要至少5、10、15、20个或更多个氨基酸。一般来说，特征部分是除上文指定的序列同一性之外，也与相关完整蛋白质共享至少一种功能特征的部分。

[0301] 特征结构元件：术语“特征结构元件”或“结构元件”是指存在于多肽、小分子或核酸家族的所有成员中并因此可被本领域普通技术人员用于定义所述家族的成员的独特结

构元件。在一些实施方案中，单链RNAi剂的结构元件包括但不限于：5′-末端结构、5′-末端区域、5′核苷酸部分、种子区域、种子后区域、3′-末端区域、3′-末端二核苷酸、3′帽、修饰样式、主链中的立体化学样式、附加的化学部分等。

[0302] 可比的：术语“可比的”在本文中用于描述彼此足够类似以允许比较获得的结果或观察到的现象的两组(或更多组)条件或情况。在一些实施方案中，多组可比条件或情况的特征在于多种基本上相同的特征和一种或少数不同特征。本领域普通技术人员将了解，当多组条件的特征在于足够数目和类型的基本上相同的特征时，所述多组条件是彼此可比的以保证得出以下合理结论：在不同组条件或情况下获得的结果或观察到的现象的差异是由那些不同特征的变化引起或指示那些不同特征的变化。

[0303] 脂环族：术语“脂环族(cycloaliphatic)”、“碳环(carbocycle)”、“碳环基(carbocyclyl)”、“碳环基(carbocyclic radical)”和“碳环(carbocyclic ring)”可互换使用，并且如本文所用，是指本文所述的除非另外指明否则具有3至30个环成员的饱和的或部分不饱和的但非芳族的环状脂族单环、双环或多环环系统。脂环族基团包括不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降冰片基、金刚烷基和环辛二烯基。在一些实施方案中，脂环族基团具有3-6个碳。在一些实施方案中，脂环族基团是饱和的并且是环烷基。术语“脂环族”也可以包括稠合至一个或多个芳族或非芳族环(诸如十氢萘基或四氢萘基)的脂族环。在一些实施方案中，脂环族基团是双环。在一些实施方案中，脂环族基团是三环。在一些实施方案中，脂环族基团是多环。在一些实施方案中，“脂环族”是指C_3-C_6单环烃，或者C_8-C_{10}双环或多环烃，其完全饱和或含有一个或多个不饱和但不是芳族的单元，其具有与分子其余部分的单个连接点，或者C_9-C_{16}多环烃，其完全饱和或含有一个或多个不饱和但不是芳族的单元，其具有与分子其余部分的单个连接点。

[0304] 给药方案：如本文所用，“给药方案”或“治疗方案”是指通常相隔多段时间单独向受试者施用的一组单位剂量(通常多于一个)。在一些实施方案中，给定治疗剂具有可涉及一个或多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量，所述多个剂量中的每一个彼此按相同长度的时间段分开；在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量和使单独剂量分开的至少两个不同的时间段。在一些实施方案中，给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施方案中，给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施方案中，给药方案包括以第一给药量施用的第一剂量，接着是一个或多个与所述第一给药量不同的第二给药量的其他剂量。在一些实施方案中，给药方案包括第一给药量的第一剂量，接着是一个或多个与所述第一给药量相同的第二给药量的其他剂量。

[0305] 等效药剂：本领域普通技术人员在阅读本公开的情况下将了解在本公开的背景下，可用药剂的范围不限于本文明确提及或示例的那些。具体来说，本领域技术人员将认识到活性剂通常具有由核心部分和连接的侧挂部分组成的结构，并且此外将了解此类核心和/或侧挂部分的简单变型可不显著改变药剂的活性。例如，在一些实施方案中，用具有可比的三维结构和/或化学反应性特征的基团取代一个或多个侧挂部分可产生与母体参考化合物或部分等效的取代的化合物或部分。在一些实施方案中，添加或移除一个或多个侧挂部分可产生与母体参考化合物等效的取代的化合物。在一些实施方案中，例如通过添加或移除少数键(通常不超过5、4、3、2或1个键，并且常常仅单个键)来改变核心结构可产生与母

体参考化合物等效的取代的化合物。在许多实施方案中，可使用可易于获得的起始物质、试剂以及常规或所提供的合成程序，通过如例如以下所述的一般性反应方案中示出的方法或通过其修改形式来制备等效化合物。在这些反应中，也可以利用自身已知但未在本文中提及的变体。

[0306] 等效剂量：术语“等效剂量”在本文中用于比较实现相同生物学结果的不同药学活性剂的剂量。如果两种不同药剂的剂量获得可比的生物学结果水平或程度，那么根据本公开，这两种剂量被视为彼此“等效”。在一些实施方案中，根据本公开使用的不同药物制剂的等效剂量使用如本文所述的体外和/或体内测定来确定。在一些实施方案中供根据本公开使用的一种或多种溶酶体活化剂是在与参考溶酶体活化剂的剂量等效的剂量下加以利用；在一些此类实施方案中，用于此类目的的参考溶酶体活化剂选自由以下组成的组：小分子变构活化剂(例如吡唑并嘧啶(pyrazolpyrimidine))、亚氨基糖(例如异法戈明(isofagomine))、抗氧化剂(例如n-乙酰基-半胱氨酸)和细胞转运调控剂(例如Rabla多肽)。

[0307] 杂脂族：如本文所用，术语“杂脂族”具有其在本领域中通常的含义，并且是指本文所述的其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如，氧、氮、硫、硅、磷等)替代的脂族基团。在一些实施方案中，选自C、CH、CH_2和CH_3的一个或多个单元独立地被一个或多个杂原子(包括其氧化和/或取代形式)替代。在一些实施方案中，杂脂族基团是杂烷基。在一些实施方案中，杂脂族基团是杂烯基。

[0308] 杂烷基：如本文所用，术语“杂烷基”具有其在本领域中通常的含义，并且是指本文所述的其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如，氧、氮、硫、硅、磷等)替代的烷基。杂烷基的实例包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0309] 杂芳基：如本文所用，单独或作为较大部分(例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有总计五个至三十个环成员的单环、双环或多环环系统，其中所述系统中的至少一个环是芳族并且至少一个芳族环原子是杂原子。在一些实施方案中，杂芳基是具有5至10个环原子的基团(即，单环、双环或多环)，在一些实施方案中，是具有5、6、9或10个环原子的基团。在一些实施方案中，杂芳基具有在环状阵列中共享的6、10或14个π电子；并且除碳原子之外，还具有一至五个杂原子。杂芳基包括但不限于，噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基以及喋啶基。在一些实施方案中，杂芳基是杂联芳基，诸如联吡啶基等。如本文所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合至一个或多个芳基、脂环族或杂环基环的基团，其中连接基团或连接点在杂芳族环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基以及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环、双环或多环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用，这些术语中的任一个都包括任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，其中所述烷基和杂芳基部分独立地是任选取代的。

[0310] 杂原子:如本文所用,术语“杂原子”意指不是碳或氢的原子。在一些实施方案中,杂原子是氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮(例如3,4-二氢-2H-吡咯基中的N)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中)等)。

[0311] 杂环:如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且是指饱和的或部分不饱和的并且具有一个或多个杂原子环原子的单环、双环或多环部分(例如3-30元)。在一些实施方案中,杂环基是稳定的5至7元单环或7至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子之外,具有一个或多个、优选一至四个如上所定义的杂原子。当涉及杂环的环原子使用时,术语“氮”包括取代的氮。举例来说,在具有0-3个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和或部分不饱和的环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^+$NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,并且任何环原子都可以是任选取代的。此类饱和或部分不饱和的杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧杂戊环烷基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环(heterocyclyl ring)”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环基(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且也包括其中杂环基环稠合至一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团,诸如吲哚啉基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环、双环或多环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中所述烷基和杂环基部分独立地是任选取代的。

[0312] 腹膜内:如本文所用,短语“腹膜内施用(intraperitoneal administration)”和“腹膜内施用(administered intraperitonealy)”具有其在本领域中理解的含义,是指向受试者的腹膜中施用化合物或组合物。

[0313] 体外:如本文所用,术语“体外”是指发生在人工环境中的事件,例如发生在试管或反应容器中、在细胞培养物中等,而非在生物体(例如动物、植物和/或微生物)内。

[0314] 体内:如本文所用,术语“体内”是指发生在生物体(例如,动物、植物或微生物)内的事件。

[0315] 低级烷基:术语“低级烷基”是指C_{1-4}直链或支链烷基。示例性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0316] 低级卤代烷基:术语“低级卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或支链烷基。

[0317] 任选取代的:如本文所述,本公开的化合物(例如寡核苷酸)可以含有任选取代的和/或取代的部分。一般来说,术语“取代的”,无论之前是否有术语“任选”,都是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另外指明,否则“任选取代的”基团可在基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可用选自指定基团的多于一个取代基取代时,所述取代基在每个位置处可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,任选取代的基团是未取代的。由本公开所设想的取代基的组合优选地是导

致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用，术语“稳定的”是指在经受允许它们生产、检测以及在某些实施方案中允许它们回收、纯化并用于本文公开的一种或多种目的的条件时基本上不会改变的化合物。

[0318] 在可取代原子(例如合适的碳原子)上的合适的单价取代基独立地是卤素；-$(CH_2)_{0-4}R^o$；-$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-O$(CH_2)_{0-4}R^o$；-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}Ph$；被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；被$R^o$取代的-CH＝CHPh；可以被$R^o$取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；-$NO_2$-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)C(S)NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；-C(S)$R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；-OC(O)$(CH_2)_{0-4}SR$；-SC(S)$SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；-C(S)$NR^o_2$；-C(S)$SR^o$；-SC(S)$SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；-C(O)N$(OR^o)R^o$；-C(O)C(O)$R^o$；-C(O)$CH_2C(O)R^o$；-C$(NOR^o)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；-S$(O)_2NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；-$N(R^o)S(O)_2R^o$；-$N(OR^o)R^o$；-C(NH)$NR^o_2$；-Si$(R^o)_3$；-OSi$(R^o)_3$；-B$(R^o)_2$；-OB$(R^o)_2$；-OB$(OR^o)_2$；-P$(R^o)_2$；-P$(OR^o)_2$；-OP$(R^o)_2$；-OP$(OR^o)_2$；-P(O)$(R^o)_2$；-P(O)$(OR^o)_2$；-OP(O)$(R^o)_2$；-OP(O)$(OR^o)_2$；-OP(O)$(OR^o)(SR^o)$；-SP(O)$(R^o)_2$；-SP(O)$(OR^o)_2$；-N$(R^o)$P(O)$(R^o)_2$；-N$(R^o)$P(O)$(OR^o)_2$；-P$(R^o)_2[B(R^o)_3]$；-P$(OR^o)_2[B(R^o)_3]$；-OP$(R^o)_2[B(R^o)_3]$；-OP$(OR^o)_2[B(R^o)_3]$；-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-N$(R^o)_2$；或-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-N$(R^o)_2$，其中每个$R^o$可以如以下所定义地被取代并且独立地是氢，$C_{1-20}$脂族，具有1-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的C_{1-20}杂脂族，-CH_2-(C_{6-14}芳基)，-O$(CH_2)_{0-1}$(C_{6-14}芳基)，-CH_2-(5-14元杂芳基环)，5-20元单环、双环或多环，具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的饱和的、部分不饱和的或芳基环，或者尽管有上述定义，但两个独立出现的R^o及其居间原子一起形成具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的5-20元单环、双环或多环的、饱和的、部分不饱和的或芳基环，其可以如以下所定义地被取代。

[0319] R^o(或两个独立出现的R^o及其居间原子一起形成的环)上的合适的单价取代基独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(卤代$R^\bullet$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$、-O(卤代$R^\bullet$)、-CN、-$N_3$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、-$NO_2$、-$SiR^\bullet_3$、-$OSiR^\bullet_3$、-C(O)$SR^\bullet$、-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)$OR^\bullet$或-SSR$^\bullet$，其中每个$R^\bullet$是未取代的或当之前有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代，并且独立地选自C_{1-4}脂族，-CH_2Ph，-O$(CH_2)_{0-1}$Ph，以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。R^o的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括＝O和＝S。

[0320] 例如在合适的碳原子上的合适的二价取代基独立地是以下：＝O、＝S、＝NNR^*_2、＝NNHC(O)R^*、＝NNHC(O)OR^*、＝NNHS$(O)_2R^*$、＝NR^*、＝NOR^*、-O$(C(R^*_2))_{2-3}$O-或-S$(C(R^*_2))_{2-3}$S-，其中每个独立出现的R^*选自氢，可如以下所定义地被取代的C_{1-6}脂族，以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。与“任选取代的”基团的邻位可取代碳结合的合适的二价取代基包括：-O$(CR^*_2)_{2-3}$O-，其中每个独立出现的R^*选自氢，可如以下所定义地被取代的C_{1-6}脂族，以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0321] R*的脂族基团上的合适的取代基独立地是卤素、-R•、-(卤代R•)、-OH、-OR•、-O(卤代R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-$NR•_2$或-NO_2，其中每个R•是未取代的或在之前有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代，并且独立地是C_{1-4}脂族，-CH_2Ph，-$O(CH_2)_{0-1}Ph$，或者具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱的和或芳基环。

[0322] 口服：如本文所用，短语“口服施用(oral administration)”和“口服施用(administered orally)”具有其在本领域中理解的含义，是指通过口腔来施用化合物或组合物。

[0323] 肠胃外：如本文所用，短语“肠胃外施用(parenteral administration)”和“肠胃外施用(administered parenterally)”具有其在本领域中理解的含义，是指除经肠和局部施用以外的施用模式，通常通过注射来进行，并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内和胸骨内注射和输注。

[0324] 部分不饱和：如本文所用，术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环，而不意图包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0325] 药物组合物：如本文所用，术语“药物组合物”是指连同一种或多种药学上可接受的载体一起配制的活性剂。在一些实施方案中，活性剂是以适于在治疗方案中施用的单位给药量存在，所述治疗方案在向相关群体施用时显示达成预定治疗效果的统计学上显著的概率。在一些实施方案中，药物组合物可被特别配制来以固体或液体形式施用，所述形式包括适合于以下的那些：口服施用，例如灌服剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如以经颊、舌下和全身性吸收为目标的那些)、大丸剂、粉末、颗粒剂、用于向舌施加的糊剂；肠胃外施用，作为例如无菌溶液或混悬液、或持续释放制剂例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射施用；局部施加，例如作为向皮肤、肺或口腔施加的霜剂、软膏剂或者控制释放贴剂或喷雾剂；阴道内或直肠内施用，例如作为子宫托、霜剂或泡沫；舌下施用；经眼施用；经皮施用；或经鼻施用、经肺施用以及向其他粘膜表面施用。

[0326] 药学上可接受：如本文所用，短语“药学上可接受”是指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症并且与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0327] 药学上可接受的载体：如本文所用，术语“药学上可接受的载体”意指涉及将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分的药学上可接受的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂囊封材料。每种载体在可与制剂的其他成分相容并且不损伤患者的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽糖；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，诸如丙二醇；多元醇，诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；pH缓冲溶液；聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及其他用于药物制剂中的无毒可相容物质。

[0328] 药学上可接受的盐:如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指适用于药物背景下的此类化合物的盐,即在合理医学判断的范围内适用于与人和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理益处/风险比相称的盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如,S.M.Berge等在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于:无毒酸加成盐,其是与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(诸如离子交换)形成的氨基的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施方案中,所提供的化合物包含一个或多个酸性基团,例如寡核苷酸,并且药学上可接受的盐是碱金属、碱土金属或铵盐(例如,$N(R)_3$的铵盐,其中R各自独立地在本公开中进行定义和描述)。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钠盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钾盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是钙盐。在一些实施方案中,适当时,药学上可接受的盐包括使用平衡离子(诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。在一些实施方案中,所提供的化合物包含多于一个的酸性基团,例如,所提供的寡核苷酸可包含两个或更多个酸性基团(例如,在天然磷酸酯键联和/或修饰的核苷酸间键联中)。在一些实施方案中,这种化合物的药学上可接受的盐或一般的盐包含两个或更多个可以相同或不同的阳离子。在一些实施方案中,在药学上可接受的盐(或一般的盐)中,酸性基团中的所有可电离的氢被阳离子替代。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是所提供的寡核苷酸的钠盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是所提供的寡核苷酸的钠盐,其中每个酸性磷酸酯基团以盐形式(全部是钠盐)存在;例如,含有19个Na^+的WV-2555的钠盐,或含有23个Na^+的WV-2555的钠盐。

[0329] 前药:一般来将,如本文所用以及如本领域中所理解的,“前药”是在向生物体施用时,在体内被代谢以递送目标活性(例如治疗或诊断)剂的实体。通常,此类代谢涉及移除至少一个“前药部分”使得形成活性剂。各种形式的“前药”在本领域中是已知的。对于此类前药部分的实例,参见:

[0330] a)Design of Prodrugs,H.Bundgaard编,(Elsevier,1985)以及Methods in Enzymology,42:309-396,K.Widder等编(Academic Press,1985);

[0331] b)Prodrugs and Targeted Delivery,J.Rautio编(Wiley,2011);

[0332] c)A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen编;

[0333] d)Bundgaard,第5章“Design and Application of Prodrugs”,H.Bundgaard,第

113-191页(1991)；

[0334] e)Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992)；

[0335] f)Bundgaard等,Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988)；以及

[0336] g)Kakeya等,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)。

[0337] 如同本文所述的其他化合物一样,前药可以多种形式中的任一种来提供,例如晶体形式、盐形式等。在一些实施方案中,前药作为其药学上可接受的盐提供。

[0338] 保护基团:如本文所用,术语“保护基团”在本领域中是熟知的,并且包括详述于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中的那些,所述参考文献以引用的方式整体并入本文。也包括描述于Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry,Serge L.Beaucage等编06/2012中的特别适合于核苷和核苷酸化学的那些保护基团,第2章以引用的方式整体并入本文。合适的氨基保护基团包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)芴基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2′-吡啶基和4′-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶酯、氨基甲酸烷基二硫酯、氨基甲酸苯甲酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苯甲酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苯甲酯、氨基甲酸对溴苯甲酯、氨基甲酸对氯苯甲酯、氨基甲酸2,4-二氯苯甲酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苯甲酯(Msz)、氨基甲酸9-蒽基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲硫基苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲硫基苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苯甲酯、氨基甲酸对(二羟基硼烷基)苯甲酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、氨基甲酸邻硝基苯甲酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N′-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N′-苯基氨基硫羰基衍生物、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苯甲酯、氨基甲酸对氰基苯甲酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苯甲酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基羰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苯甲酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对(对′-甲氧基苯基偶氮基)苯甲酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基

甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮基)苯甲酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苯甲酯、氨基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N′-二硫基苯甲基氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-苯邻二甲酰亚胺、N-二噻丁二酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N′-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲胺、N-苯亚甲胺、N-对甲氧基苯亚甲胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺、N-(N′,N′-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N′-异亚丙二胺、N-对硝基苯亚甲胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基烃基硼酸衍生物、N-[苯基(五羰基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲硫基膦酰胺(Mpt)、二苯硫基膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苯甲酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、β-三甲基硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4′,8′-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苯甲基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0339] 适合受保护的羧酸还包括但不限于硅烷基、烷基、烯基、芳基和芳基烷基保护的羧酸。合适的硅烷基的实例包括三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基硅烷基等。合适的烷基的实例包括甲基、苯甲基、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、叔丁基、四氢吡喃-2-基。合适的烯基的实例包括烯丙基。合适的芳基的实例包括任选取代的苯基、联苯基或萘基。合适的芳基烷基的实例包括任选取代的苯甲基(例如对甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、O-硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基)以及2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

[0340] 合适的羟基保护基团包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苯甲基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲基氧基乙基、1-甲基-1-苯甲基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤代苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基、对苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧桥、二苯基甲基、p,p′-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4′-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4′,4″-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4′,4″-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4′,4″-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4′,4″-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1′-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)氧杂蒽基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫戊环-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基(TES)、三异丙基硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基硅烷基(DEIPS)、二甲基己基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)、三苯甲基硅烷基、三-对二甲苯基硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫基缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三甲基苯甲酸酯)、甲基碳酸烷酯、9-芴基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸烷酯、2,2,2-三氯乙基碳酸烷酯(Troc)、2-(三甲基硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、异丁基碳酸烷酯、乙烯基碳酸烷酯、烯丙基碳酸烷酯、对硝基苯基碳酸烷酯、苯甲基碳酸烷酯、对甲氧基苯甲基碳酸烷酯、3,4-二甲氧基苯甲基碳酸烷酯、邻硝基苯甲基碳酸烷酯、对硝基苯甲基碳酸烷酯、S-苯甲基硫代碳酸烷酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N′,N′-四甲基磷酰二胺、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基硫膦基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基

磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。对于保护1,2-二醇或1,3-二醇,保护基团包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、丙酮化物、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、苯亚甲基缩醛、对甲氧基苯亚甲基缩醛、2,4-二甲氧基苯亚甲基缩酮、3,4-二甲氧基苯亚甲基缩醛、2-硝基苯亚甲基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基次乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、α-甲氧基苯亚甲基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、α-(N,N′-二甲基氨基)苯亚甲基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二叔丁基亚硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚硅氧烷基)衍生物(TIPDS)、四-叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、乙基硼酸酯和苯基硼酸酯。

[0341] 在一些实施方案中,羟基保护基团是乙酰基、叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基硅烷基乙基、对氯苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,6-二氯苯甲基、二苯基甲基、对硝基苯甲基、三苯基甲基(三苯甲基)、4,4′-二甲氧基三苯甲基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯基硅烷基、三异丙基硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、新戊酰基、9-芴基甲基碳酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三苯甲基、单甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4′-二甲氧基三苯甲基(DMTr)和4,4′,4″-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、2-氰基乙基(CE或Cne)、2-(三甲基硅烷基)乙基(TSE)、2-(2-硝基苯基)乙基、2-(4-氰基苯基)乙基、2-(4-硝基苯基)乙基(NPE)、2-(4-硝基苯基磺酰基)乙基、3,5-二氯苯基、2,4-二甲基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-(2-硝基苯基)乙基、丁基硫羰基、4,4′,4″-三(苯甲酰基氧基)三苯甲基、二苯基氨基甲酰基、乙酰丙酰基、2-(二溴甲基)苯甲酰基(Dbmb)、2-(异丙基硫基甲氧基甲基)苯甲酰基(Ptmt)、9-苯基氧杂蒽-9-基(pixyl)或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。在一些实施方案中,羟基保护基团各自独立地选自乙酰基、苯甲基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基和4,4′-二甲氧基三苯甲基。在一些实施方案中,羟基保护基团选自由三苯甲基、单甲氧基三苯甲基和4,4′-二甲氧基三苯甲基组成的组。

[0342] 在一些实施方案中,磷键联保护基团是在整个寡核苷酸合成期间连接至磷键联(例如,核苷酸间键联)的基团。在一些实施方案中,保护基团连接至硫代磷酸酯基团的硫原子。在一些实施方案中,保护基团连接至核苷酸间硫代磷酸酯键联的氧原子。在一些实施方案中,保护基团连接至核苷酸间磷酸酯键联的氧原子。在一些实施方案中,保护基团是2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苯甲基、邻硝基苯甲基、2-(对硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯基乙基、3-(N-叔丁基甲酰氨基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氨基乙基、2-(N-甲酰基,N-甲基)氨基乙基、或4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]丁基。

[0343] 蛋白质:如本文所用,术语“蛋白质”是指多肽(即一串至少两个通过肽键彼此连接的氨基酸)。在一些实施方案中,蛋白质仅包括天然存在的氨基酸。在一些实施方案中,蛋白质包括一个或多个非天然存在的氨基酸(例如与邻近氨基酸形成一个或多个肽键的部分)。在一些实施方案中,蛋白质链中的一个或多个残基含有非氨基酸部分(例如聚糖等)。在一

些实施方案中，蛋白质包括多于一个例如通过一个或多个二硫键连接或通过其他手段缔合的多肽链。在一些实施方案中，蛋白质含有L-氨基酸、D-氨基酸或两者；在一些实施方案中，蛋白质含有一个或多个本领域中已知的氨基酸修饰或类似物。可用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。术语“肽”一般用于指长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸或少于10个氨基酸的多肽。在一些实施方案中，蛋白质是抗体、抗体片段、其生物学活性部分和/或其特征部分。

[0344] RNA干扰：如本文所用，术语“RNA干扰”或“RNAi”是指涉及RISC(RNA诱导的沉默复合物)的转录后靶向基因沉默过程。据报道，当核糖核酸酶III(Dicer)将较长的dsRNA切割成较短的片段(称为siRNA)时，自然发生RNAi的过程。天然产生的siRNA(小干扰RNA)长度通常为约21至23个核苷酸，具有约19个碱基对双链体和两个单链突出端，并且通常是RNA。然后据报道，这些RNA片段指导靶核酸(诸如mRNA或前mRNA)的降解。据报道，Dicer还牵涉从具有保守结构的前体RNA中切除牵涉翻译控制的21和22个核苷酸的小时序RNA(stRNA)。Hutvagner等2001，Science，293，834。本领域技术人员意识到，RNAi可以由单链或双链寡核苷酸介导，所述单链或双链寡核苷酸包括与靶序列(例如，在靶mRNA中)互补或基本上互补的序列。因此，在本公开的一些实施方案中，如本文所述的单链寡核苷酸可以充当RNAi剂；在一些实施方案中，如本文所述的双链寡核苷酸可以充当RNAi剂。在一些实施方案中，RNAi反应涉及核酸内切酶复合物，通常称为RNA诱导的沉默复合物(RISC)，其指导与siRNA的反义链互补的单链mRNA的切割。在一些实施方案中，RISC指导与所提供的寡核苷酸互补的靶RNA的切割，所述寡核苷酸可以用作单链RNAi剂。在一些实施方案中，靶RNA的切割发生在与siRNA双链体或单链RNAi剂的反义链互补的区域的中间。在一些实施方案中，RNA干扰由单链寡核苷酸指导，所述单链寡核苷酸充当单链RNAi剂，其可以在涉及RISC途径的机制中指导RNA干扰。

[0345] RNAi剂：如本文所用，术语“RNAi剂”、“iRNA剂”等是指当向其中正在表达或已经表达靶基因产物(例如，靶基因的转录物，诸如前mRNA或mRNA)的系统施用时，降低所述靶基因产物的水平和/或活性(例如，翻译)的寡核苷酸。在一些实施方案中，RNAi剂可以是或包含单链寡核苷酸或双链寡核苷酸。在一些实施方案中，RNAi剂可具有本领域公认的结构，如siRNA(短抑制RNA)、shRNA(短或小发夹RNA)、dsRNA(双链RNA)、微小RNA等。在一些实施方案中，RNAi剂可以特异性地与RNA靶标(例如，靶标基因的转录物)结合。在一些实施方案中，在与其靶标结合后，则RNAi剂被加载至RISC(RNA诱导的沉默复合物)。在一些实施方案中，RNAi剂在一些实施方案中通过涉及RISC(RNA诱导的沉默复合物)途径的机制指导其靶标的降解和/或抑制其靶标的翻译。在一些实施方案中，RNAi剂是激活RISC复合物/途径的寡核苷酸。在一些实施方案中，RNAi剂包含反义链序列。在一些实施方案中，RNAi剂仅包含一条寡核苷酸链(例如，是单链寡核苷酸)。在一些实施方案中，单链RNAi剂寡核苷酸可以是或包含有义或反义链序列，如Sioud 2005 J.Mol.Biol.348:1079-1090所述。在一些实施方案中，RNAi剂是能够指导RNA干扰的化合物。在一些实施方案中，RNAi剂可具有如存在于“规范的”siRNA结构中的结构或格式)。在一些实施方案中，RNAi剂可具有与“规范的”siRNA结构不同的结构。仅举几个例子，在一些实施方案中，RNAi剂可以比规范更长或更短，可以是平末端的，并且/或者可以包含一个或多个修饰、错配、空位和/或核苷酸替代。在一些实施方案中，RNAi剂含有如本公开中所述的3′-末端帽。不希望受任何特定理论的束缚，申请人提

出，在一些实施方案中，3′-末端帽可以允许两个功能：(1)允许RNA干扰；和(2)增加RNAi剂的活性持续时间和/或生物学半衰期(这可以例如通过增加与Dicer和/或一种或多种Ago蛋白的PAZ结构域的结合来实现)和/或减少或防止RNAi剂的降解(例如，通过核酸酶，诸如血清或肠液中的那些核酸酶)。在一些实施方案中，本公开的RNAi剂靶向(例如，结合、退火等)靶mRNA。在一些实施方案中，将RNAi剂暴露于其靶标导致活性、水平和/或表达的降低，例如靶标的“敲低”或“敲除”。具体地，在一些实施方案中，在以靶基因的过表达和/或过度活跃为特征的疾病、病症和/或病状的情况下，向细胞、组织或受试者施用RNAi剂充分敲低靶基因以恢复正常活性水平或将活性降低至可以减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或多种症状或特征的发生的水平。在一些实施方案中，RNAi剂是双链的，其包含反义链，所述反义链是如本文所述的单链RNAi剂，其与有义链组合可以指导RNA干扰。

[0346] 样品：如本文所用，“样品”是从其获得的特定生物体或材料。在一些实施方案中，样品是如本文所述从目标来源获得或衍生的生物样品。在一些实施方案中，目标来源包括生物体，诸如动物或人。在一些实施方案中，生物样品包括生物组织或流体。在一些实施方案中，生物样品是或包括骨髓；血液；血细胞；腹水；组织或细针生活检样品；含有细胞的体液；自由浮动的核酸；痰；唾液；尿；脑脊髓液；腹膜液；胸膜液；粪便；淋巴液；妇科流体；皮肤拭子；阴道拭子；口腔拭子；鼻拭子；洗涤物或灌洗物，诸如导管灌洗物或支气管肺泡灌洗物；抽吸物；刮屑；骨髓试样；组织活检试样；手术试样；粪便；其他体液、分泌物和/或排泄物；和/或从其获得的细胞等。在一些实施方案中，生物样品是或包括从个体获得的细胞。在一些实施方案中，样品是通过任何适当手段直接从目标来源获得的“初级样品”。例如，在一些实施方案中，初级生物样品通过选自由以下组成的组的方法来获得：活检(例如，细针穿刺或组织活检)、手术、体液收集(例如，血液、淋巴、粪便等)等。在一些实施方案中，如从上下文中将显而易见的是，术语“样品”是指通过处理初级样品(例如，通过去除初级样品的一种或多种组分和/或通过向初级样品中添加一种或多种药剂)而获得的制品。例如，使用半透膜进行过滤。这种“处理的样品”可包括例如从样本提取的或通过使初级样品进行诸如扩增或mRNA反转录、分离和/或某些组分的纯化等的技术而获得的核酸或蛋白质。在一些实施方案中，样品是生物体。在一些实施方案中，样品是植物。在一些实施方案中，样品是动物。在一些实施方案中，样品是人。在一些实施方案中，样品是人以外的生物体。

[0347] 单链RNA干扰：如本文所用，短语“单链RNAi”或“单链RNA干扰”等是指至少部分地通过向系统(例如，细胞、组织、器官、受试者等)施用单链RNAi剂指导的基因沉默的过程或方法，其中RNAi将由RNAi剂指导，并且需要RISC途径。所述术语在本文中在某些情况下可用于与“双链RNAi”或“双链RNA干扰”区分，其中双链RNAi剂施用于系统并且可以进一步处理，例如使得将其两条链中的一条加载到RISC来例如抑制翻译、切割靶RNA等。

[0348] 单链RNAi剂：如本文所用，短语“单链RNAi剂”是指可以通过RISC途径指导单链RNA干扰(RNAi或iRNA)基因沉默的单链寡核苷酸。单链RNAi剂可包括一种或多种单链核苷酸的聚合物。

[0349] 受试者：如本文所用，术语“受试者”或“测试受试者”是指根据本公开，例如出于实验、诊断、预防和/或治疗目的向其施用所提供的化合物或组合物的任何生物体。典型受试者包括动物(例如哺乳动物，诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人；昆虫；蠕虫；等)和植

物。在一些实施方案中，受试者可罹患和/或易感疾病、病症和/或病状。

[0350] 基本上：如本文所用，术语“基本上”是指表现总体或接近总体范围或程度的目标特征或性质的定性情况。与第二序列基本上互补的碱基序列与第二序列不相同，但是与第二序列大部分或几乎相同。此外，生物学领域的普通技术人员将理解生物学和化学现象很少(如果曾发生)达到完全和/或进行至完全或者达成或避免绝对结果。因此，术语“基本上”在本文中用于获取许多生物学和/或化学现象中固有的潜在完全性的缺乏。

[0351] 罹患：“罹患”疾病、病症和/或病状的个体已被诊断有和/或表现出疾病、病症和/或病状的一种或多种症状。

[0352] 易感：“易感”疾病、病症和/或病状的个体是发展所述疾病、病症和/或病状的风险高于公众成员的个体。在一些实施方案中，易感疾病、病症和/或病状的个体可尚未被诊断有所述疾病、病症和/或病状。在一些实施方案中，易感疾病、病症和/或病状的个体可表现所述疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施方案中，易感疾病、病症和/或病状的个体可不表现所述疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施方案中，易感疾病、病症和/或病状的个体将发展所述疾病、病症和/或病状。在一些实施方案中，易感疾病、病症和/或病状的个体将不发展所述疾病、病症和/或病状。

[0353] 全身性：如本文所用，短语“全身性施用(systemic administration)”、“全身性施用(administered systemically)”、“外周施用(peripheral administration)”和“外周施用(administered peripherally)”具有其在本领域中理解的含义，是指施用化合物或组合物以使其进入接受者的系统。

[0354] 互变异构形式：如本文所用，短语“互变异构形式”用于描述有机化合物的能够轻易相互转化的不同异构形式。互变异构体的特征可在于氢原子或质子的形式迁移，其伴有单键和邻近双键的转换。在一些实施方案中，互变异构体可由质子移变互变异构(即，质子重新定位)产生。在一些实施方案中，互变异构体可由价位互变异构(即，键结电子快速重构)产生。所有此类互变异构形式都旨在包括在本公开的范围内。在一些实施方案中，化合物的互变异构形式彼此以动态平衡存在，因此尝试制备单独物质会导致形成混合物。在一些实施方案中，化合物的互变异构形式是可分开且可分离的化合物。在本公开的一些实施方案中，可提供是或包括化合物的单一互变异构形式的纯制剂的化学组合物。在本公开的一些实施方案中，化学组合物可作为化合物的两种或更多种互变异构形式的混合物提供。在某些实施方案中，此类混合物含有等量的不同互变异构形式；在某些实施方案中，此类混合物含有不同量的化合物的至少两种不同的互变异构形式。在本公开的一些实施方案中，化学组合物可含有化合物的所有互变异构形式。在本公开的一些实施方案中，化学组合物可含有化合物的少于所有互变异构形式。在本公开的一些实施方案中，化学组合物可含有化合物的一种或多种互变异构形式，其量由于相互转化而随时间变化。在本公开的一些实施方案中，互变异构是酮-烯醇互变异构。化学领域技术人员将认识到酮-烯醇互变异构体可使用化学领域中已知的任何合适的试剂来“圈闭”(即化学改性以使它保持“烯醇”形式)，以提供可随后使用本领域中已知的一种或多种合适的技术加以分离的烯醇衍生物。除非另外指明，否则本公开涵盖相关化合物的所有互变异构形式，无论呈纯净形式或呈彼此的掺合物形式。

[0355] 治疗剂：如本文所用，短语“治疗剂”是指当向受试者施用时具有治疗作用和/或引

发所需生物学和/或药理学作用的任何药剂。在一些实施方案中，治疗剂是可用于减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或多种症状或特征的发生的任何物质。

[0356] 治疗有效量：如本文所用，术语“治疗有效量”是指物质(例如，治疗剂、组合物和/或制剂)在作为治疗方案的一部分施用时引发所需生物学反应的量。在一些实施方案中，物质的治疗有效量是当向罹患或易感疾病、病症和/或病状的受试者施用时足以治疗、诊断、预防所述疾病、病症和/或病状和/或延迟其发作的量。如本领域普通技术人员将了解的，物质的有效量可以根据诸如所需的生物学终点、待递送的物质、靶细胞或组织等因素而变化。例如，制剂中治疗疾病、病症和/或病状的化合物的有效量是减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或多种症状或特征的发生的量。在一些实施方案中，治疗有效量以单剂量施用；在一些实施方案中，需要多个单位剂量来递送治疗有效量。

[0357] 治疗：如本文所用，术语“治疗(treat、treatment或treating)”是指用于部分或完全减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或多种症状或特征的发生的任何方法。治疗可向未表现疾病、病症和/或病状的病征的受试者施用。在一些实施方案中，治疗可向仅表现疾病、病症和/或病状的早期病征的受试者施用，例如以达成降低发展与所述疾病、病症和/或病状相关的病变的风险的目的。

[0358] 不饱和：如本文所用，术语“不饱和”意指一个部分具有一个或多个不饱和单元。

[0359] 单位剂量：如本文所用，表述“单位剂量”是指以单剂量和/或以药物组合物的物理离散单位施用的量。在许多实施方案中，单位剂量含有预定量的活性剂。在一些实施方案中，单位剂量含有药剂的整个单剂量。在一些实施方案中，施用多于一个单位剂量以达成总体单剂量。在一些实施方案中，需要或预期需要施用多个单位剂量以达成预期作用。单位剂量可以是例如一定体积的含有预定量的一种或多种治疗剂的液体(例如，可接受的载体)、预定量的一种或多种呈固体形式的治疗剂、含有预定量的一种或多种治疗剂的持续释放制剂或药物递送装置等。将了解的是，单位剂量可以存在于除了治疗剂之外还包含多种组分中的任一种的制剂中。例如，可接受的载体(例如，药学上可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等可如下文所述加以包含。本领域技术人员应了解，在许多实施方案中，特定治疗剂的总体适当每日剂量可包括一部分单位剂量或多个单位剂量，并且可例如由主治医师在合理医学判断的范围内加以决定。在一些实施方案中，用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平可取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重性；所用具体活性化合物的活性；所用具体组合物；受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；所用具体活性化合物的施用时间和排泄速率；治疗的持续时间；与所用具体化合物组合或同时使用的药物和/或其他疗法；以及医学领域中熟知的类似因素。

[0360] 野生型：如本文所用，术语“野生型”具有其在本领域中理解的含义，是指具有如在“正常”(与突变、患病、改变等相对)状态或背景下存在于自然界中的结构和/或活性的实体。本领域普通技术人员将了解野生型基因和多肽常以多种不同形式(例如，等位基因)存在。

[0361] 核酸：如本文所用，术语“核酸”包括任何核苷酸及其聚合物。如本文所用，术语“多核苷酸”是指任何长度的聚合形式的核苷酸(核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA))。

这些术语是指分子的一级结构，并且因此包括双链和单链DNA以及双链和单链RNA。这些术语包括由修饰的核苷酸和/或修饰的多核苷酸(诸如但不限于甲基化、受保护的和/或加帽的核苷酸或多核苷酸)制得的RNA或DNA的类似物作为等效物。所述术语涵盖多核糖核苷酸或寡核糖核苷酸(RNA)和多脱氧核糖核苷酸或寡脱氧核糖核苷酸(DNA)；衍生自核碱基和/或修饰的核碱基的N-糖苷或C-糖苷的RNA或DNA；衍生自糖和/或修饰的糖的核酸；以及衍生自磷酸酯桥和/或修饰的核苷酸间键联的核酸。所述术语涵盖含有核碱基、修饰的核碱基、糖、修饰的糖、磷酸酯桥或修饰的核苷酸间键联的任何组合的核酸。实例包括并且不限于含有核糖部分的核酸、含有脱氧核糖部分的核酸、含有核糖与脱氧核糖部分两者的核酸、含有核糖和修饰的核糖部分的核酸。除非另外指明，否则前缀多是指核酸含有2至约10,000个核苷酸单体单元，并且其中前缀寡是指核酸含有2至约200个核苷酸单体单元。

[0362] 核苷酸：如本文所用，术语“核苷酸”是指由杂环碱基、糖和一个或多个核苷酸间键联组成的多核苷酸的单体单元。天然存在的碱基(鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U))是嘌呤或嘧啶的衍生物，但应理解也包括天然和非天然存在的碱基类似物。天然存在的糖是戊糖(五碳糖)脱氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA)，但应理解也包括天然和非天然存在的糖类似物。核苷酸通过核苷酸间键联连接以形成核酸或多核苷酸。许多核苷酸间键联在本领域中是已知的(诸如但不限于磷酸酯、硫代磷酸酯、硼代磷酸酯等)。人工核酸包括PNA(肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、H-膦酸酯、氨基磷酸酯、硼代磷酸酯、甲基膦酸酯、膦酰基乙酸酯、硫代膦酰基乙酸酯和天然核酸的磷酸酯主链的其他变体，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，天然核苷酸包含天然存在的碱基、糖和核苷酸间键联。如本文所用，术语“核苷酸”还涵盖用于代替天然或天然存在的核苷酸的结构类似物，诸如修饰的核苷酸和核苷酸类似物。

[0363] 修饰的核苷酸：术语“修饰的核苷酸”包括在结构上与天然核苷酸不同但能够执行天然核苷酸的至少一种功能的任何化学部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸在糖、碱基和/或核苷酸间键联处包含修饰。在一些实施方案中，修饰的核苷酸包含修饰的糖、修饰的核碱基和/或修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸能够具有核苷酸的至少一种功能，例如在聚合物中形成能够与包含至少互补的碱基序列的核酸进行碱基配对的亚基。

[0364] 类似物：术语“类似物”包括在结构上与参考化学部分或部分类别不同但能够执行这种参考化学部分或部分类别的至少一种功能的任何化学部分。作为非限制性实例，核苷酸类似物在结构上与核苷酸不同，但执行核苷酸的至少一种功能；核碱基类似物在结构上与核碱基不同，但执行核碱基的至少一种功能；等。

[0365] 核苷：术语“核苷”是指其中核碱基或修饰的核碱基与糖或修饰的糖共价结合的部分。

[0366] 修饰的核苷：术语“修饰的核苷”是指衍生自或化学上类似于天然核苷的部分，但是其包含将其与天然核苷区分开的化学修饰。修饰的核苷的非限制性实例包括在碱基和/或糖处包含修饰的那些核苷。修饰的核苷的非限制性实例包括在糖处具有2′修饰的那些核苷。修饰的核苷的非限制性实例还包括无碱基核苷(其缺乏核碱基)。在一些实施方案中，修饰的核苷能够具有核苷的至少一种功能，例如在聚合物中形成能够与包含至少互补的碱基序列的核酸进行碱基配对的部分。

[0367] 核苷类似物:术语“核苷类似物”是指在化学上与天然核苷不同但能够执行核苷的至少一种功能的化学部分。在一些实施方案中,核苷类似物包含糖的类似物和/或核碱基的类似物。在一些实施方案中,修饰的核苷能够具有核苷的至少一种功能,例如在聚合物中形成能够与包含互补的碱基序列的核酸进行碱基配对的部分。

[0368] 糖:术语“糖”是指呈闭合和/或打开形式的单糖或多糖。在一些实施方案中,糖是单糖。在一些实施方案中,糖是多糖。糖包括但不限于核糖、脱氧核糖、呋喃戊糖、吡喃戊糖和吡喃己糖部分。如本文所用,术语“糖”还涵盖用于代替常规糖分子的结构类似物,诸如二醇、形成核酸类似物的主链的聚合物、二醇核酸(“GNA”)等。如本文所用,术语“糖”还涵盖用于代替天然或天然存在的核苷酸的结构类似物,诸如修饰的糖和核苷酸糖。

[0369] 修饰的糖:术语“修饰的糖”是指可替代糖的部分。修饰的糖模拟糖的空间排列、电子性质或某一其他物理化学性质。

[0370] 核碱基:术语“核碱基”是指涉及使一个核酸链以序列特异性方式与另一个互补链结合的氢键结的核酸的部分。最常见的天然存在的核碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。在一些实施方案中,天然存在的核碱基是修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,天然存在的核碱基是甲基化腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,核碱基是“修饰的核碱基”,例如除腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)以外的核碱基。在一些实施方案中,修饰的核碱基是甲基化腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,修饰的核碱基模拟核碱基的空间排列、电子性质或某一其他物理化学性质,并且保留使一个核酸链以序列特异性方式与另一个核酸链结合的氢键结的性质。在一些实施方案中,修饰的核碱基可与全部五种天然存在的碱基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤)配对,而基本上不影响解链行为、由细胞内酶的识别或寡核苷酸双链体的活性。如本文所用,术语“核碱基”还涵盖用于代替天然或天然存在的核苷酸的结构类似物,诸如修饰的核碱基和核碱基类似物。

[0371] 修饰的核碱基:术语“修饰的核碱基”、“修饰的碱基”等是指在化学上与核碱基不同但能够执行核碱基的至少一种功能的化学部分。在一些实施方案中,修饰的核碱基是包含修饰的核碱基。在一些实施方案中,修饰的核碱基能够具有核碱基的至少一种功能,例如在聚合物中形成能够与包含至少互补的碱基序列的核酸进行碱基配对的部分。

[0372] 3′-末端帽:术语“3′-末端帽”是指与寡核苷酸(例如RNAi剂)的3′-末端结合的非核苷酸化学部分。在一些实施方案中,3′-末端帽替代了3′-末端二核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的3′-末端帽执行以下功能中的至少一项:允许寡核苷酸指导的RNA干扰,保护寡核苷酸免于降解或降低寡核苷酸降解(例如,通过核酸酶)的量或速率,减少有义链的脱靶效应,或者增加寡核苷酸指导的RNA干扰的活性、持续时间或功效。通过将3′-末端帽描述为“非核苷酸的”,意味着3′-末端帽不是与寡核苷酸的其余部分的糖部分连接的核苷酸部分或寡核苷酸部分,就像它是寡核苷酸链的一部分一样。本文描述了某些示例性3′-末端帽。本领域普通技术人员可以理解,根据本公开可以使用本领域已知的其他3′-末端帽。

[0373] 封闭基团:术语“封闭基团”是指掩蔽官能团的反应性的基团。官能团可随后通过移除封闭基团来去掩蔽。在一些实施方案中,封闭基团是保护基团。

[0374] 部分:术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分常被认定是嵌入分子

中或附接于分子的化学实体。

[0375] 固体支撑体:术语“固体支撑体”是指使得能够合成核酸的任何支撑体。在一些实施方案中,所述术语是指玻璃或聚合物,其不溶于用于执行来合成核酸的反应步骤中的介质,并且被衍生以包含反应性基团。在一些实施方案中,固体支撑体是高度交联聚苯乙烯(HCP)或可控孔度玻璃(CPG)。在一些实施方案中,固体支撑体是可控孔度玻璃(CPG)。在一些实施方案中,固体支撑体是可控孔度玻璃(CPG)和高度交联聚苯乙烯(HCP)的杂合支撑体。

[0376] 接头或连接部分:术语“接头”、“连接部分”等是指将一个化学部分与另一个连接的任何化学部分。在一些实施方案中,接头是将一个寡核苷酸与多聚体中的另一个寡核苷酸连接的部分。在一些实施方案中,接头是任选地位于末端核苷与固体支撑体之间或末端核苷与另一个核苷、核苷酸或核酸之间的部分。

[0377] 基因:如本文所用,术语“基因”、“重组基因”和“基因构建体”是指编码蛋白质或其一部分的DNA分子或DNA分子的一部分。DNA分子可含有编码蛋白质的开放阅读框(如外显子序列),并且还可包括内含子序列。如本文所用,术语“内含子”是指存在于给定基因中的不翻译成蛋白质并且在一些而非所有情况下存在于外显子之间的DNA序列。可能期望所述基因可操作地连接制(或者它可包含)一个或多个启动子、增强子、阻遏子和/或其他调控序列以调节基因的活性或表达,如本领域中所熟知的。

[0378] 互补DNA:如本文所用,“互补DNA”或“cDNA”包括通过反转录mRNA合成并且已从其中移除间插序列(内含子)的重组多核苷酸。

[0379] 同源性:“同源性”或“同一性”或“类似性”是指两个核酸分子之间的序列类似性。同源性和同一性可各自通过比较可出于比较目的而对齐的各序列中的位置来确定。当比较的序列中的等效位置被相同碱基占据时,则分子在该位置是相同的;当等效位点被相同或类似的核酸残基(例如,在空间和/或电子性质方面类似)占据时,则分子可称为在该位置是同源的(类似的)。表述为同源性/类似性或同一性百分比是指在由比较的序列共享的位置处相同或类似核酸数目的函数。“无关”或“非同源”序列与本文所述的序列共享小于40%同一性、小于35%同一性、小于30%同一性、或小于25%同一性。在比较两个序列时,不存在残基(氨基酸或核酸)或存在额外残基也会降低同一性和同源性/类似性。

[0380] 在一些实施方案中,术语“同源性”描述用于鉴定具有类似功能或基序的基因的基于数学的序列类似性比较。本文所述的核酸序列可用作“查询序列”以针对公开数据库进行检索,例如来鉴定其他家族成员、相关序列或同源物。在一些实施方案中,此类检索可使用Altschul等(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)进行。在一些实施方案中,BLAST核苷酸检索可使用NBLAST程序(计分=100,字长=12)来进行以获得与本公开的核酸分子同源的核苷酸序列。在一些实施方案中,为了出于比较目的获得空位比对,可如Altschul等,(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述利用空位BLAST。当利用BLAST和空位BLAST程序时,可使用相应程序(例如,XBLAST和BLAST)的缺省参数(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0381] 同一性:如本文所用,“同一性”意指当序列被对齐以使序列匹配最大,即考虑空位和插入时,在两个或更多个序列中的对应位置处相同核苷酸残基的百分比。同一性可以通过已知方法很容易地计算,所述方法包括但不限于描述于以下中的那些(Computational

Molecular Biology,Lesk,A.M.编,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.编,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,第I部分,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编,Humana Press,New Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,1987;以及Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.和Devereux,J.编,M Stockton Press,New York,1991;以及Carillo,H.和Lipman,D.,SIAM J.Applied Math.,48:1073(1988)。用于确定同一性的方法被设计成给出测试的序列之间的最大匹配。此外,用于确定同一性的方法被编码在公开可用的计算机程序中。确定两个序列之间的同一性的计算机程序方法包括但不限于,GCG程序包(Devereux,J.等,Nucleic Acids Research 12(1):387(1984))、BLASTP、BLASTN和FASTA(Altschul,S.F.等,J.Molec.Biol.215:403-410(1990)以及Altschul等Nuc.Acids Res.25:3389-3402(1997))。BLAST X程序可从NCBI和其他来源(BLAST Manual,Altschul,S.等,NCBI NLM NIH Bethesda,Md.20894;Altschul,S.等,J.Mol.Biol.215:403-410(1990)公开得到。熟知的Smith Waterman算法也可用于确定同一性。

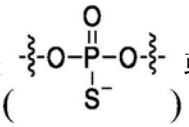
[0382] 寡核苷酸:术语“寡核苷酸”是指核苷酸的聚合物或寡聚物,并且可以含有天然和非天然核碱基、糖和核苷酸间键联的任何组合。

[0383] 寡核苷酸可以是单链或双链的。如本文所用,术语“寡核苷酸链”涵盖单链寡核苷酸。单链寡核苷酸可以具有双链区域(由单链寡核苷酸的两个部分形成),并且包含两条寡核苷酸链的双链寡核苷酸可以例如在两条寡核苷酸链彼此不互补的区域处具有单链区域。在一些实施方案中,寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。示例性寡核苷酸包括但不限于结构基因、包括控制和终止区域的基因、自我复制性系统(诸如病毒或质粒DNA)、单链和双链RNAi剂和其他RNA干扰试剂(RNAi剂或iRNA剂)、shRNA、反义寡核苷酸、核糖酶、微小RNA、微小RNA模拟物、超级微小RNA、适体、反义微小RNA、微小RNA拮抗剂、U1衔接头、成三链体寡核苷酸、G四链体寡核苷酸、RNA活化剂、免疫刺激性寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[0384] 有效诱导RNA干扰的双链和单链寡核苷酸在本文中也称为RNAi剂或iRNA剂。在一些实施方案中,这些诱导RNA干扰的寡核苷酸与称为RNAi诱导的沉默复合物(RISC)的细胞质多蛋白质复合物缔合。在许多实施方案中,双链RNAi剂足够长使得它们可被内源性分子(例如被Dicer)切割,产生较小寡核苷酸,其可以进入RISC机构并且参与RISC介导的靶序列(例如,靶mRNA序列)的切割和/或翻译抑制。

[0385] 本公开的寡核苷酸可具有各种长度。在特定实施方案中,寡核苷酸的长度可在约2至约200个核苷酸的范围内。在各种相关实施方案中,单链、双链和三链寡核苷酸的长度可在约4至约10个核苷酸、约10至约50个核苷酸、约20至约50个核苷酸、约15至约30个核苷酸、或约20至约30个核苷酸的范围内。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是约10至约40个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是约9至约39个核苷酸。在一些实施方案中,寡核

苷酸的长度是至少4个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少5个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少6个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少7个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少8个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少9个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少10个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少11个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少12个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少15个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少20个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少25个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少30个核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是长度是至少18个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施方案中，寡核苷酸是长度是至少21个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施方案中，在长度上计数的核苷酸各自独立地包含选自以下的任选取代的核碱基：腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶。

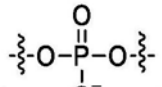
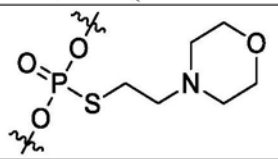
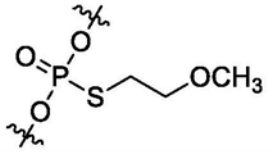
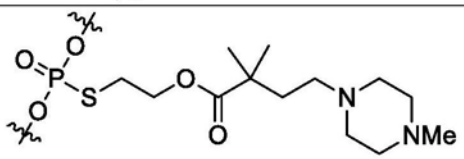
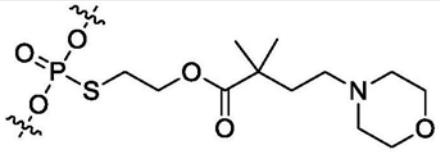
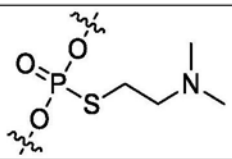
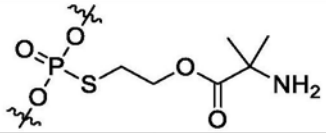
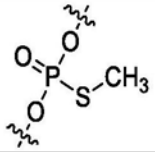
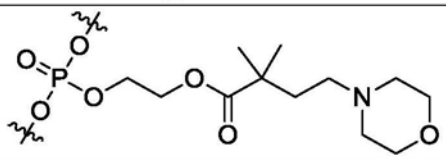
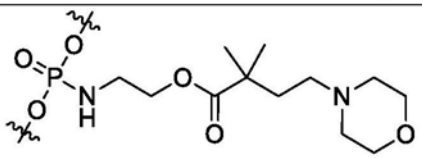
[0386] 核苷酸间键联：如本文所用，短语“核苷酸间键联”一般是指连接寡核苷酸或核酸的核苷单元的键联。在一些实施方案中，核苷酸间键联是如存在于天然存在的DNA和RNA分子中的磷酸二酯键联(天然磷酸酯键联)。在一些实施方案中，术语“核苷酸间键联”包括修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，核苷酸间键联是“修饰的核苷酸间键联”，其中磷酸二酯键联的氧原子各自任选且独立地被有机或无机部分替代。在一些实施方案中，这种有机或无机部分选自但不限于＝S、＝Se、＝NR′、-SR′、-SeR′、-N(R′)$_2$、B(R′)$_3$、-S-、-Se-和-N(R′)-，其中R′各自独立地如本公开所定义和描述。在一些实施方案中，核苷酸间键联是磷酸三酯键联、硫代磷酸二酯键联  或修饰的硫代磷酸三酯键联。

[0387] 在一些实施方案中，核苷酸间键联是例如PNA(肽核酸)或PMO(二氨基磷酸酯吗啉代寡聚物)键联中的一种。

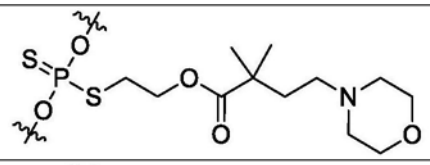
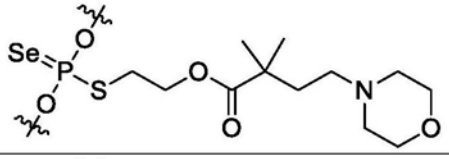
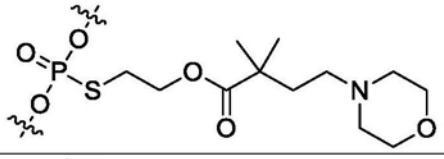
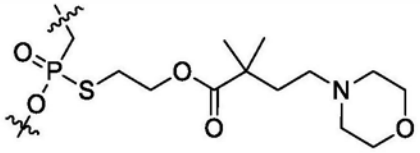
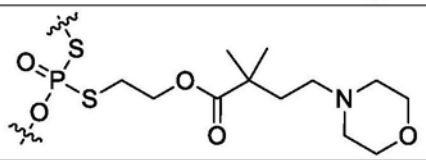
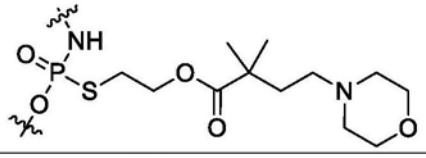
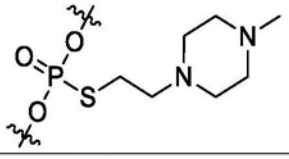
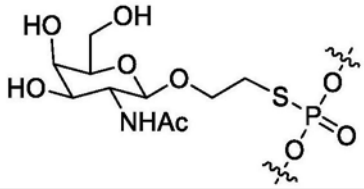
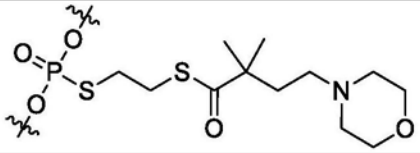
[0388] 本领域普通技术人员应了解由于在键联中存在酸或碱部分，在给定pH下，核苷酸间键联可作为阴离子或阳离子存在。

[0389] 除非另外指明，否则当与寡核苷酸序列一起使用时，s、s1、s2、s3、s4、s5、s6和s7各自独立地表示如下所示的以下修饰的核苷酸间键联：

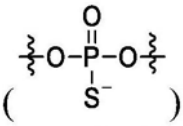
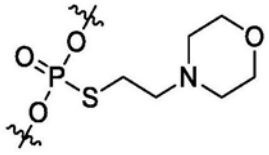
[0390]

符号	修饰的核苷酸间键联
s	 硫代磷酸酯( )
s1	
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	
s7	
s8	
s9	

[0391]

s10	
s11	
s12	
s13	
s14	
s15	
s16	
s17	
s18	

[0392] 例如，(Rp,Sp)-ATsCs1GA具有1)在T与C之间的硫代磷酸酯核苷酸间键联

()；2)在C于G之间具有结构  的硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

除非另外指明，否则寡核苷酸序列之前的Rp/Sp名称描述了寡核苷酸序列的5′至3′顺序排列的核苷酸间键联中的手性键磷原子的构型。例如，在(Rp,Sp)-ATsCs1GA中，T与C之间的“s”键联中的磷具有Rp构型，而C与G之间的“s1”键联中的磷具有Sp构型。

[0393] 在一些实施方案中，“全(Rp)”或“全(Sp)”用于指示寡核苷酸中的所有手性键联磷原子都分别具有相同的Rp或Sp构型。

[0394] 寡核苷酸类型：如本文所用，短语“寡核苷酸类型”用于定义具有特定碱基序列、主链键联样式(即，核苷酸间键联类型样式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、主链手性中心样式(即，键联磷立体化学样式(Rp/Sp))和主链磷修饰样式(例如，式I中的“-XLR^1”基团样式)的寡核苷酸。在一些实施方案中，具有常见指定“类型”的寡核苷酸在结构上是彼此相同的。

[0395] 本领域技术人员将了解本公开的合成方法在寡核苷酸链合成过程中提供一定程度的控制，使得寡核苷酸链的各核苷酸单元可提前被设计和/或选择以具有在键联磷处的特定立体化学和/或在键联磷处的特定修饰和/或特定碱基和/或特定糖。在一些实施方案中，提前设计和/或选择寡核苷酸链以在键联磷处具有立体中心的特定组合。在一些实施方案中，设计和/或确定寡核苷酸链以在键联磷处具有修饰的特定组合。在一些实施方案中，设计和/或选择寡核苷酸链以具有碱基的特定组合。在一些实施方案中，设计和/或选择寡核苷酸链以具有一种或多种以上结构特征的特定组合。在一些实施方案中，本公开提供包含多种寡核苷酸分子或由多种寡核苷酸分子组成的组合物(例如，手性控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施方案中，所有此类分子都属于相同类型(即，在结构上是彼此相同的)。然而，在许多实施方案中，所提供的组合物通常以预定相对量包含多种不同类型的寡核苷酸。

[0396] 手性控制：如本文所用，“手性控制”是指对寡核苷酸内的手性核苷酸间键联中的手性键联磷的立体化学设计的控制。在一些实施方案中，通过寡核苷酸的糖和碱基部分不存在的手性元件来实现控制，例如，在一些实施方案中，通过在如本公开所示的寡核苷酸制备过程中使用一种或多种手性助剂来实现控制，所述手性助剂通常是寡核苷酸制备过程中使用的手性亚磷酰胺的一部分。与手性控制相反，本领域普通技术人员了解，如果使用不使用手性助剂的常规寡核苷酸合成来形成手性核苷酸间键联，则此类常规寡核苷酸合成不能控制手性核苷酸间键联处的立体化学。在一些实施方案中，控制寡核苷酸内的手性核苷酸间键联中的每个手性键联磷的立体化学设计。

[0397] 手性控制的寡核苷酸组合物：如本文所用，术语“手性控制的寡核苷酸组合物”、“手性控制的核酸组合物”等是指包含多个寡核苷酸(或核酸)的组合物，所述多个寡核苷酸(或核酸)共享1)共同的碱基序列，2)共同的主链键联样式，和3)共同的主链磷修饰样式，其中所述多个寡核苷酸(或核酸)在一个或多个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处具有相同的立体化学，并且所述组合物中多种寡核苷酸(或核酸)的水平是预定的(例如，通过手性控制的寡核苷酸制品以形成一个或多个手性核苷酸间键联)。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物中所有寡核苷酸的约1%-100%(例如，约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80-100%、90-100%、95-100%、50%-90%，或者约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%，或者至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)是所述多个寡核苷酸。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物中共享共同的碱基序列的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如，约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80-100%、90-100%、95-100%、50%-90%，或者约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、

70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%，或者至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)是所述多个寡核苷酸。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物中共享共同的碱基序列、共同的主链键联样式和共同的主链磷修饰样式的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如，约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80-100%、90-100%、95-100%、50%-90%，或者约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%，或者至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)是所述多个寡核苷酸。在一些实施方案中，预定水平是组合物中的所有寡核苷酸，或者组合物中共享共同的碱基序列的所有寡核苷酸(例如，多个寡核苷酸或寡核苷酸类型)，或者组合物中共享共同的碱基序列、共同的主链键联样式和共同的主链磷修饰样式作为所述多个寡核苷酸的所有寡核苷酸，或者组合物中共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同糖修饰样式、共同的核苷酸间键联类型样式和/或共同的核苷酸间键联修饰样式的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如，约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80-100%、90-100%、95-100%、50%-90%，或者约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%，或者至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)。在一些实施方案中，多个寡核苷酸在约1-50个(例如，约1-10、1-20、5-10、5-20、10-15、10-20、10-25、10-30个，或者约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个，或者至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)手性核苷酸间键联处共享相同的立体化学。在一些实施方案中，多个寡核苷酸在约1%-100%(例如，约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80-100%、90-100%、95-100%、50%-90%，约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%，或者至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%)的手性核苷酸间键联处共享相同的立体化学。在一些实施方案中，每个手性核苷酸间键联都是手性控制的核苷酸间键联，并且所述组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，不是所有的手性核苷酸间键联都是手性控制的核苷酸间键联，并且所述组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的单个寡核苷酸或核酸类型。例如，在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含一种以上寡核苷酸类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含多种寡核苷酸类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸类型的寡核苷酸的组合物，所述组合物包含预定水平的多种寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[0398] 手性均一：如本文所用，短语“手性均一”用于描述寡核苷酸分子或类型，其中所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同的立体化学。例如，核苷酸单元都在键联磷处具有Rp立体化学的寡核苷酸是手性均一的。同样，核苷酸单元都在键联磷处具有Sp立体化学的寡核

苷酸是手性均一的。

[0399] 预定:预定意指蓄意选择的,例如与随机发生或在没有控制的情况下实现相反。阅读本说明书的本领域普通技术人员将了解,本公开提供了允许选择待掺入寡核苷酸组合物中的特定化学和/或立体化学特征的技术,并且还允许受控制备具有此类化学和/或立体化学特征的寡核苷酸组合物。此类所提供的组合物如本文所述是“预定的”。因为可含有某些寡核苷酸的组合物碰巧已通过不能被控制来有意产生特定化学和/或立体化学特征的过程产生,所以它们不是“预定”组合物。在一些实施方案中,预定组合物是可有意再产生(例如,通过重复受控过程)的组合物。在一些实施方案中,组合物中多种寡核苷酸的预定水平意指控制组合物中多种寡核苷酸的绝对量和/或相对量(比率、百分比等)。在一些实施方案中,通过手性控制的寡核苷酸制备实现组合物中多种寡核苷酸的预定水平。

[0400] 键联磷:如本文所定义,短语“键联磷”用于指示所提及的特定磷原子是核苷酸间键联中存在的磷原子,所述磷原子对应于如存在于天然存在的DNA和RNA中的核苷酸间键联的磷酸二酯的磷原子。在一些实施方案中,键联磷原子在修饰的核苷酸间键联中,其中磷酸二酯键联的氧原子各自任选且独立地被有机或无机部分替代。在一些实施方案中,键联磷原子是式I的P^L。在一些实施方案中,键联磷原子是手性的。

[0401] P修饰:如本文所用,术语“P修饰”是指在键联磷处的除立体化学修饰之外的任何修饰。在一些实施方案中,P修饰包括添加、取代或移除共价连接于键联磷的侧挂部分。在一些实施方案中,“P修饰”是-X-L-R^1,其中X、L和R^1各自独立地如本公开所定义和描述的。

[0402] 嵌段聚体:如本文所用,术语“嵌段聚体”是指如下的寡核苷酸链:其表征每个单独核苷酸单元的结构特征样式的特征在于存在至少两个在核苷酸间磷键联处共享共同的结构特征的连续核苷酸单元。共同的结构特征意指在键联磷处的共同的立体化学或在键联磷处的共同的修饰。在一些实施方案中,至少两个在核苷酸间磷键联处共享共同的结构特征的连续核苷酸单元称为“嵌段”。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。

[0403] 在一些实施方案中,嵌段聚体是“立体嵌段聚体”,例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学。此类至少两个连续核苷酸单元形成“立体嵌段”。

[0404] 在一些实施方案中,嵌段聚体是“P修饰嵌段聚体”,例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的修饰。此类至少两个连续核苷酸单元形成“P修饰嵌段”。例如,(Rp,Sp)-ATsCsGA是P修饰嵌段聚体,因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs具有相同的P修饰(即,两者均是硫代磷酸二酯)。在相同寡核苷酸(Rp,Sp)-ATsCsGA中,TsCs形成嵌段,并且它是P修饰嵌段。

[0405] 在一些实施方案中,嵌段聚体是“键联嵌段聚体”,例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。至少两个连续核苷酸单元形成“键联嵌段”。例如,(Rp,Rp)-ATsCsGA是键联嵌段聚体,因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs具有相同的立体化学(均是Rp)和P修饰(均是硫代磷酸酯)。在相同寡核苷酸(Rp,Rp)-ATsCsGA中,TsCs形成嵌段,并且它是键联嵌段。

[0406] 在一些实施方案中,嵌段聚体包含一个或多个独立地选自立体嵌段、P修饰嵌段和键联嵌段的嵌段。在一些实施方案中,嵌段聚体关于一个嵌段是立体嵌段聚体,并且/或者关于另一个嵌段是P修饰嵌段聚体,并且/或者关于又一嵌段是键联嵌段聚体。

[0407] 交替聚体:如本文所用,术语“交替聚体”是指如下的寡核苷酸链:其表征每个单独

核苷酸单元的结构特征样式的特征在于寡核苷酸链的两个连续核苷酸单元在核苷酸间磷键联处不共享特定的结构特征。在一些实施方案中,设计交替聚体使得它包含重复样式。在一些实施方案中,设计交替聚体使得它不包含重复样式。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是交替聚体。

[0408] 在一些实施方案中,交替聚体是“立体交替聚体”,例如两个连续核苷酸单元在键联磷处不具有相同的立体化学。

[0409] 在一些实施方案中,交替聚体是“P修饰交替聚体”,例如两个连续核苷酸单元在键联磷处不具有相同的修饰。例如,全(Sp)-CAs1GsT,其中每个键联磷具有与其他键联磷不同的P修饰。

[0410] 在一些实施方案中,交替聚体是“键联交替聚体”,例如两个连续核苷酸单元在键联磷处不具有相同的立体化学或相同的修饰。

[0411] 单聚体:如本文所用,术语“单聚体”是指如下的寡核苷酸链:其表征每个单独核苷酸单元的结构特征样式使得链内所有核苷酸单元都在核苷酸间磷键联处共享至少一种共同的结构特征。共同的结构特征意指在键联磷处的共同的立体化学或在键联磷处的共同的修饰。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是单聚体。

[0412] 在一些实施方案中,单聚体是“立体单聚体”,例如所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同的立体化学。

[0413] 在一些实施方案中,单聚体是“P修饰单聚体”,例如所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同的修饰。

[0414] 在一些实施方案中,单聚体是“键联单聚体”,例如所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。

[0415] 间隔聚体(gapmer):如本文所用,术语“间隔聚体”是指如下的寡核苷酸链:其特征在于所述寡核苷酸链的至少一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如像存在于天然存在的DNA或RNA中的那些键联。在一些实施方案中,寡核苷酸链的多于一个的核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,诸如存在于天然存在的DNA或RNA中的那些键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是间隔聚体。

[0416] 跳跃聚体(skipmer):如本文所用,术语“跳跃聚体”是指一种类型的间隔聚体,其中寡核苷酸链的每隔一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如像存在于天然存在的DNA或RNA中的那些键联,并且寡核苷酸链的每隔一个核苷酸间磷键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是跳跃聚体。

[0417] 出于本公开的目的,化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics,第67版,1986-87内里封面的CAS版元素周期表来鉴定。

[0418] 本文所述的关于本公开的化合物和组合物的方法和结构也适用于这些化合物和组合物的药学上可接受的酸或碱加成盐和所有立体异构体形式。

附图说明

[0419] 图1.图1,包括图1A至1L,示出了各种ssRNAi格式和杂交格式的卡通图。

[0420] 图2.图2示出了各种反义寡核苷酸格式的卡通图。

[0421] 图3.图3A示出了示例性多聚体格式。寡核苷酸可以直接和/或通过接头接合。如图

所示，多聚体可包含相同或不同结构/类型的寡核苷酸单体。在一些实施方案中，多聚体的单体是ssRNAi剂。在一些实施方案中，多聚体的单体是RNA酶H依赖性反义寡核苷酸(ASO)。单体可以通过各种位置接合，例如5′-末端、3′-末端或中间的位置。图3B示出了用于接合单体的示例性化学方法，所述单体可以通过各种途径执行其功能以形成多聚体。

具体实施方式

[0422] 合成寡核苷酸提供在广泛多种应用中可用的分子工具。例如，寡核苷酸可用于治疗、诊断、研究和新型纳米材料应用。天然存在的核酸(例如，未修饰的DNA或RNA)的使用例如因它们易受核酸内切酶和核酸外切酶影响而受限制。因此，已开发各种合成对应物来规避这些缺点。这些尤其包括含有化学修饰(例如，碱基修饰、糖修饰、主链修饰等)的合成寡核苷酸，所述化学修饰使这些分子不易降解并改善寡核苷酸的其他性质。从结构的角度来看，对核苷酸间磷酸酯键联的修饰可引入手性，并且寡核苷酸的某些性质可能会受到形成寡核苷酸主链的磷原子的构型的影响。例如，体外研究已显示反义寡核苷酸的性质(诸如结合亲和力、结合互补RNA的序列特异性、对核酸酶的稳定性)尤其受主链磷原子的手性的影响。

[0423] 本公开尤其涵盖以下认识：寡核苷酸的结构元件，诸如化学修饰(例如，糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)或其样式、与脂质或其他部分的缀合和/或立体化学[例如，主链手性中心的立体化学(手性核苷酸间键联)和/或其样式]，可以对性质和活性(例如，稳定性、特异性、选择性、降低靶基因产物(转录物和/或蛋白质)水平的活性等)具有显著影响。在一些实施方案中，可通过优化化学修饰(碱基、糖和/或核苷酸间键联部分的修饰)、化学修饰样式、立体化学和/或立体化学样式来调节寡核苷酸性质。

[0424] 在一些实施方案中，本公开证明包含具有受控结构元件(例如受控化学修饰和/或受控主链立体化学样式)的寡核苷酸的寡核苷酸组合物提供了意外的性质和活性，包括但不限于本文所述的那些性质和活性。在一些实施方案中，所提供的包含具有化学修饰(例如，碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等)或其样式的寡核苷酸的组合物具有改善的性质和活性。此类改善的性质的非限制性实例包括：指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低；和/或指导RNA干扰；和/或指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，本公开提供了用于单链RNAi的技术(例如，寡核苷酸、组合物、方法等)。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是ssRNAi剂。

[0425] 在一些实施方案中，据报道RNA干扰是转录后的靶向基因沉默技术，其使用RNAi剂来靶向包含与RNAi剂互补的序列的RNA(例如基因转录物诸如信使RNA(mRNA))，用于由RISC(RNA诱导的沉默复合体)途径介导的切割。实质上，据报道，当核糖核酸酶III(Dicer)将长的dsRNA(双链RNA)(例如，引入哺乳动物细胞的外源dsRNA)切割成称为siRNA的较短片段时，就会出现一种类型的RNAi。siRNA(小干扰RNA或短抑制性RNA)通常长约21至23个核苷酸，并包含约19个碱基对双链体。据报道，然后较小的RNA片段介导靶mRNA的降解。据报道，RNAi反应的特征还在于核酸内切酶复合物，通常称为RNA诱导的沉默复合物(RISC)，其指导与siRNA的反义链互补的单链mRNA的切割。据报道，靶RNA的切割发生在与siRNA双链体的反义链互补的区域的中间。据报道，将RNAi剂用于靶转录物导致基因活性、水平和/或表达的降低，例如靶基因或靶序列的“敲低”或“敲除”。人工siRNA既可以用作治疗剂，也可以用于

实验用途。

[0426] 一方面,RNA干扰剂包括与靶RNA序列相互作用以指导靶RNA切割的单链RNA。不希望受理论的束缚,据报道,被称为Dicer的III型核酸内切酶将引入植物和无脊椎动物细胞内的长双链RNA分解为siRNA(Sharp等,Genes Dev.2001,15:485)。据报道,一种核糖核酸酶III样酶Dicer将dsRNA加工成19-23个碱基对的短干扰RNA,其具有两个碱基3′突出端的特征(Bernstein等,(2001)Nature 409:363)。据报道,然后将siRNA掺入RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,其中一种或多种解旋酶解开siRNA双链体,从而使互补的反义链能够引导靶标识别(Nykanen等,(2001)Cell 107:309)。与适当的靶mRNA结合后,RISC内的一种或多种核酸内切酶会切割靶标以诱导沉默(Elbashir等,(2001)Genes Dev.15:188)。因此,一方面,本公开涉及促进RISC复合物形成以实现靶基因沉默的单链RNA。

[0427] 在一些实施方案中,根据本公开,可以通过本领域已知的任何方法或本领域普通技术人员可以想到的任何方法来选择合适的RNAi剂。例如,选择标准可以包括以下步骤中的一个或多个:靶基因序列的初步分析和RNAi剂的设计;这种设计可以考虑物种(人、食蟹猴、小鼠等)之间的序列类似性以及与其他(非靶标)基因的差异性;RNAi剂的体外筛选(例如,在表达靶转录物的细胞中为10nM);测定细胞中的EC50或IC50;确定用RNAi剂处理的细胞的生存力,其中在一些实施方案中,需要靶标的RNAi剂不抑制这些细胞的生存力;用人PBMC(外周血单核细胞)进行测试,例如,测试TNF-α的水平以估计免疫原性,其中通常不太需要免疫刺激序列;人全血测定中的测试,其中将新鲜的人血用RNAi剂处理,并确定细胞因子/趋化因子水平[例如,TNF-α(肿瘤坏死因子-α)和/或MCP1(单核细胞趋化蛋白1)],其中通常不太需要免疫刺激序列;使用测试动物中的细胞或肿瘤确定体内基因敲低;以及优化RNAi剂的特异性修饰。

[0428] 据报道,所谓的规范siRNA结构是双链RNA分子,其中每条链长约21个核苷酸。据报道,这两条链是反义(或“前导”)链,其识别并结合靶转录物中的互补序列,和有义(或“过客”)链,其与反义链互补。据报道,有义链和反义链在很大程度上是互补的,通常在两个末端形成2个核苷酸的两个3′突出端。

[0429] 虽然据报道规范的siRNA结构是双链的,但RNAi剂也可以是单链的。在一些实施方案中,单链RNAi剂对应于双链siRNA的反义链,并且单链RNAi剂缺少相应的过客链。

[0430] 然而,已报道,并非所有测试的单链RNAi剂的结构元件都是有效的;据报道,将一些结构元件引入寡核苷酸内可以干扰单链RNA干扰活性。

[0431] 在一些实施方案中,本公开提供了可用作RNAi剂的寡核苷酸和组合物。在一些实施方案中,本公开提供了可用作单链RNAi剂的寡核苷酸和组合物。本公开尤其提供了能够指导RNA干扰的单链寡核苷酸的新型结构。不希望受任何特定理论的束缚,本公开指出单链RNAi剂具有优于双链RNAi剂的优点。例如,单链RNAi剂的商品成本较低,因为仅需构建一条链。另外地或可选地,仅施用一条链(反义链)来靶向靶转录物。dsRNA指导的脱靶效应的来源是将有义链加载到RISC中以及结合并敲低不需要的靶标(Jackson等2003 Nat.Biotech.21:635-637),与对应的双链RNAi剂相比,单链RNAi剂可引起更少的脱靶效应。另外,一些单链RNAi剂,包括本文中公开的一些,可以靶向先前未被双链RNAi剂成功靶向的特定序列(例如,与双链RNAi剂相比,它们可以显著降低序列和/或序列产物(转录物和/或蛋白质)的水平)。本公开尤其提供了可指导单链RNA干扰的寡核苷酸的新型格式(修

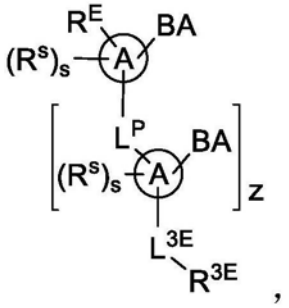
饰、立体化学、其组合等)。

[0432] 寡核苷酸

[0433] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以指导靶产物水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以降低靶基因的转录物水平。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以降低靶基因的mRNA水平。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以降低靶基因编码的蛋白质水平。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过与靶基因mRNA结合后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含本文所述的或根据本公开的本领域已知的一种或多种结构元件,例如碱基序列;修饰;立体化学;核苷酸间键联样式;GC含量;长GC延伸;主链键联样式;主链手性中心样式;主链磷修饰样式;附加的化学部分,包括但不限于一个或多个靶向部分、脂质部分和/或碳水化合物部分等;种子区域;种子后区域;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;等。在一些实施方案中,寡核苷酸的种子区域是或包含从5′末端开始计数的第二至第八、第二至第七、第二至第六、第三至第八、第三至第七、第三至第七、或第四至第八、或第四至第七个核苷酸;并且寡核苷酸的种子后区域是紧接种子区域3′并介于种子区域与3′末端区域之间的区域。

[0434] 在一些实施方案中,所提供的组合物包含寡核苷酸。在一些实施方案中,所提供的组合物包含一个或多个脂质部分、一个或多个碳水化合物部分(除非另外指明,除了形成具有核苷酸间键联的寡核苷酸链的核苷单元的糖部分之外)和/或一个或多个靶向组分。

[0435] 在一些实施方案中,本公开提供了具有式O-I结构的所提供的化合物(例如所提供的组合物的寡核苷酸):

[0436] 

,

O-I

[0437] 或其盐,其中:

[0438] R^E是5′-末端基团;

[0439] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂环族,C_{6-30}芳基,具有1-10个

独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{5-30}杂芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{3-30}杂环基，天然核碱基部分，和修饰的核碱基部分；

[0440] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[0441] s是0-20；

[0442] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[0443] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环；

[0444] 环A各自独立地是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[0445] L^P各自独立地是核苷酸间键联；

[0446] z是1-1000；

[0447] L^{3E}是L或-L-L-；

[0448] R^{3E}是-R′、-L-R′、-OR′或固体支撑体；

[0449] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

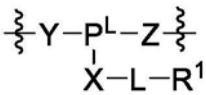
[0450] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[0451] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[0452] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[0453] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0454] 在一些实施方案中，L^P各自独立地具有式I的结构：

[0455] 

I

[0456] 或其盐形式，其中：

[0457] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$；

[0458] W是O、S或Se；

[0459] R^1是-L-R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[0460] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[0461] 其中变量各自独立地如本公开所述。

[0462] 在一些实施方案中，L^P各自独立地具有式I的结构，并且R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0463] 在一些实施方案中，R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式；

[0464] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团：具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{5-30}杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{3-30}杂环基；

[0465] 环A各自独立地是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；并且

[0466] L^P各自独立地具有式I的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0467] 在一些实施方案中，R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式；

[0468] BA各自独立地是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的C_{5-30}杂芳基，其中所述杂芳基包含一个或多个选自氧和氮的杂原子；

[0469] 环A各自独立地是具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-10元单环或双环饱和环；其中所述环包含至少一个氧原子；并且

[0470] L^P各自独立地具有式I的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0471] 在一些实施方案中，R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式；

[0472] BA各自独立地是选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶的任选取代或受保护的核碱基；

[0473] 环A各自独立地是具有一个或多个氧原子的任选取代的5-7元单环或双环饱和环；并且

[0474] L^P各自独立地具有式I的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。

[0475] 在一些实施方案中，R^E是如本文所述的5′-末端基团。在一些实施方案中，R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CH_2OH。在一些实施方案中，R^E是-CH_2OP(O)(OR)$_2$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CH_2OP(O)(OH)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-CH_2OP(O)(OR)(SR)或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一

些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(SH)(OH)$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是(E)-CH=CHP$(O)(OR)_2$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是(E)-CH=CHP$(O)(OH)_2$。

[0476] 在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的多聚体。在一些实施方案中，多聚体是相同寡核苷酸的多聚体。在一些实施方案中，多聚体是结构上不同的寡核苷酸的多聚体。在一些实施方案中，多聚体的每个寡核苷酸独立地通过其自身的途径(例如RNAi、RNA酶-H依赖性等)执行其功能。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸以寡聚或聚合形式存在，其中一个或多个寡核苷酸部分通过接头(例如L、L^M等)通过寡核苷酸部分的核碱基、糖和/或核苷酸间键联连接在一起。例如，在一些实施方案中，所提供的多聚体化合物具有$(A^c)_a$-L^M-$(A^c)_b$的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。示例性多聚体技术包括图89所示的那些技术，其中寡核苷酸可以各自独立地通过不同的途径(例如RNAi和/或RNA酶-H依赖性)发挥作用。

[0477] 在一些实施方案中，所提供的化合物，例如所提供的组合物的寡核苷酸，具有以下结构：

[0478] A^c-[-L^M-$(R^D)_a$]$_b$、[$(A^c)_a$-L^M]$_b$-R^D、$(A^c)_a$-L^M-$(A^c)_b$或$(A^c)_a$-L^M-$(R^D)_b$，

[0479] 或其盐，其中：

[0480] A^c各自独立地为寡核苷酸部分(例如，[H]$_a$-A^c或[H]$_b$-A^c是寡核苷酸)；

[0481] a是1-1000；

[0482] b是1-1000；

[0483] L^M是多价接头；并且

[0484] R^D各自独立地是脂质部分、碳水化合物部分或靶向部分。

[0485] 在一些实施方案中，所提供的化合物，例如所提供的组合物的寡核苷酸，具有以下结构：

[0486] A^c-[-L^M-$(R^D)_a$]$_b$、[$(A^c)_a$-L^M]$_b$-R^D、$(A^c)_a$-L^M-$(A^c)_b$或$(A^c)_a$-L^M-$(R^D)_b$，

[0487] 或其盐，其中：

[0488] A^c各自独立地为寡核苷酸部分(例如，[H]$_a$-A^c或[H]$_b$-A^c是寡核苷酸)；

[0489] a是1-1000；

[0490] b是1-1000；

[0491] R^D各自独立地是R^{LD}、R^{CD}或R^{TD}；

[0492] R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[0493] R^{LD}是选自C_{1-100}脂族基团的任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基

单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[0494] R^{TD}是靶向部分；

[0495] L^M各自独立地是共价键，或者选自以下的二价或多价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[0496] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环；

[0497] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；并且

[0498] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[0499] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[0500] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[0501] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[0502] 在一些实施方案中，R^E是-CH_2OH。在一些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(R)_2$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(OR)_2$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(OH)_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(OR)(SR)$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-$CH_2OP(O)(SH)(OH)$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是(E)-CH=CHP

(O)(OR)$_2$或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是(E)-CH=CHP(O)(OH)$_2$。

[0503] 在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OH，其中R^{5s}如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OP(O)(R)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)(SR)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)(SH)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OH，其中R^{5s}如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OP(O)(R)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)(SR)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)(SH)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OH，其中R^{5s}如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OP(O)(R)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)$_2$或其盐形式，其中R^{5s}和R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OP(O)(OR)(SR)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(R^{5s})-OP(O)(OH)(SH)或其盐形式。在一些实施方案中，R^{5s}是任选取代的C_1、C_2、C_3或C_4脂族。在一些实施方案中，R^{5s}是C_1、C_2、C_3或C_4脂族或卤代脂族。在一些实施方案中，R^{5s}是任选取代的$-CH_3$。在一些实施方案中，R^{5s}是$-CH_3$。

[0504] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸，例如，所提供的具有以下结构的寡核苷酸：5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′，具有式O-I的结构。在一些实施方案中，具有式O-I的化合物是具有以下结构的寡核苷酸：5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{rt}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸，例如，所提供的具有以下结构的寡核苷酸：5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′，具有A^c-[-L^M-(R^D)$_a$]$_b$、[(A^c)$_a$-L^M]$_b$-R^D、(A^c)$_a$-L^M-(A^c)$_b$或(A^c)$_a$-L^M-(R^D)$_b$的结构。在一些实施方案中，具有A^c-[-L^M-(R^D)$_a$]$_b$、[(A^c)$_a$-L^M]$_b$-R^D、(A^c)$_a$-L^M-(A^c)$_b$或(A^c)$_a$-L^M-(R^D)$_b$的化合物是具有以下结构的寡核苷酸：5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-

PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸,例如,所提供的具有以下结构的寡核苷酸:5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′,具有A^c-[-L^M-(R^D)$_a$]$_b$的结构。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸,例如,所提供的具有以下结构的寡核苷酸:5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′,具有[(A^c)$_a$-L^M]$_b$-R^D的结构。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸,例如,所提供的具有以下结构的寡核苷酸:5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′,具有(A^c)$_a$-L^M-(A^c)$_b$的结构。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸,例如,所提供的具有以下结构的寡核苷酸:5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′,具有(A^c)$_a$-L^M-(R^D)$_b$的结构。在一些实施方案中,这种所提供的寡核苷酸或所提供的包含这种寡核苷酸的组合物通过RNA酶H途径在系统(例如,生化测定、细胞、组织、器官、生物体、受试者等)中起作用以例如降低核酸或其编码产物的水平。在一些实施方案中,这种所提供的寡核苷酸或所提供的包含这种寡核苷酸的组合物通过RNAi途径在系统中起作用以例如降低核酸或其编码产物的水平。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是单链的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸以单链向系统施用。

[0505] 在一些实施方案中,所提供的化合物,例如具有以下的寡核苷酸:式O-I、A^c-[-L^M-(R^D)$_a$]$_b$、[(A^c)$_a$-L^M]$_b$-R^D、(A^c)$_a$-L^M-(A^c)$_b$、或(A^c)$_a$-L^M-(R^D)$_b$、或5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′,可作为盐存在。在一些实施方案中,本公开提供了寡核苷酸的盐及其药物组合物。在一些实施方案中,盐是药学上可接受的盐。在一些实施方案中,可以被提供给碱基的每个氢离子(例如,在水性溶液、药物组合物等的条件下)都被非H^+阳离子替代。例如,在一些实施方案中,寡核苷酸的药学上可接受的盐是全金属离子盐,其中每个核苷酸间键联(例如,天然磷酸酯键联、硫代磷酸二酯键联等)的每个氢离子(例如,-OH、-SH等的氢离子)都被金属离子替代。在一些实施方案中,所提供的盐是全钠盐。在一些实施方案中,所提供的药学上可接受的盐是全钠盐。在一些实施方案中,所提供的盐是全钠盐,其中作为天然磷酸酯键联(酸形式-O-P(O)(OH)-O-)的每个核苷酸间键联(如果有的话)作为其钠盐形式

(-O-P(O)(ONa)-O)存在,并且作为硫代磷酸二酯键联(酸形式-O-P(O)(SH)-O-)的每个核苷酸间键联(如果有的话)作为其钠盐形式(-O-P(O)(SNa)-O-)存在。

[0506] 在一些实施方案中,在特定等位基因(和/或其一种或多种产品(例如RNA和/或蛋白质产品))(疾病相关等位基因)的存在和/或活性与一种或多种疾病和/或病状的存在、发生率和/或严重性相关联(例如,相关)的情况下,同一基因(例如基因)的不同等位基因存在但并不如此相关联或者相关联程度较小(例如,表现出较小的显著性或统计学上不显著的相关性)。在一些此类实施方案中,如本文所述的寡核苷酸及其方法可以相对于一个或多个较少相关联/不相关联的等位基因优先或特异性地靶向相关联的等位基因。

[0507] 在一些实施方案中,靶序列是与如本文所述的寡核苷酸结合的序列。在许多实施方案中,靶序列与所提供的寡核苷酸或其中的连续残基的序列相同或精确互补(例如,所提供的寡核苷酸包括与靶序列相同或精确互补的靶标结合序列)。在一些实施方案中,在寡核苷酸(其相关部分)与其靶序列之间容许少量差异/错配。在许多实施方案中,靶序列存在于靶基因内。在许多实施方案中,靶序列存在于由靶基因产生的转录物(例如,mRNA和/或前mRNA)中。

[0508] 在一些实施方案中,靶序列包括一个或多个等位基因位点(即,靶基因内发生等位基因变异的位置)。在一些此类实施方案中,所提供的寡核苷酸相对于一个或多个其他等位基因优先或特异性地与一个等位基因结合。在一些实施方案中,靶标结合序列与一个等位基因的靶序列相同或精确互补。在一些实施方案中,靶标结合序列与一个等位基因的靶序列相同。在一些实施方案中,靶标结合序列与一个等位基因的靶序列精确互补。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸优先与疾病相关等位基因结合。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸优先与疾病相关等位基因结合,并包含与疾病相关等位基因的靶序列相同或精确互补的靶结合序列,但其他等位基因并不如此。例如,在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸(或其靶标结合序列部分)具有与靶序列的特定等位基因形式相同或精确互补的序列。在一些实施方案中,靶序列是特定等位基因的序列。在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸(或其靶标结合序列部分)具有与疾病相关等位基因的等位基因位点相同或精确互补的序列。

[0509] 靶标结合序列和/或与其相同或精确互补的靶序列可以具有各种长度。在一些实施方案中,长度为2-30个碱基或更长。在一些实施方案中,长度为5-20个碱基。在一些实施方案中,长度为10-20个碱基。在一些实施方案中,长度为2个碱基。在一些实施方案中,长度为3个碱基。在一些实施方案中,长度为4个碱基。在一些实施方案中,长度为5个碱基。在一些实施方案中,长度为6个碱基。在一些实施方案中,长度为7个碱基。在一些实施方案中,长度为8个碱基。在一些实施方案中,长度为9个碱基。在一些实施方案中,长度为10个碱基。在一些实施方案中,长度为11个碱基。在一些实施方案中,长度为12个碱基。在一些实施方案中,长度为13个碱基。在一些实施方案中,长度为14个碱基。在一些实施方案中,长度为15个碱基。在一些实施方案中,长度为16个碱基。在一些实施方案中,长度为17个碱基。在一些实施方案中,长度为18个碱基。在一些实施方案中,长度为19个碱基。在一些实施方案中,长度为20个碱基。在一些实施方案中,碱基是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施方案中,基于A=T/U和G=C确定互补性。

[0510] 如本领域技术人员所理解的,根据本公开,各种等位基因位点可包括在靶序列中。

在一些实施方案中，靶序列包含SNP。在一些实施方案中，靶序列包含突变。在一些实施方案中，SNP是PNPLA3中的SNP。

[0511] 根据本公开，可使用各种接头、脂质部分、碳水化合物部分和靶向部分，包括本领域已知的许多部分。在一些实施方案中，脂质部分是靶向部分。在一些实施方案中，碳水化合物部分是靶向部分。在一些实施方案中，靶向部分是脂质部分。在一些实施方案中，靶向部分是碳水化合物部分。如本领域技术人员容易了解的，根据本公开，可使用包括本公开所述的那些接头在内的各种接头来连接两个部分，例如脂质/碳水化合物/靶向组分与寡核苷酸部分。如本领域技术人员容易了解的，描述用于连接两个部分的接头也可以用于连接其他部分，例如，用于连接脂质和寡核苷酸部分的接头也可用于将碳水化合物或靶标部分与寡核苷酸部分连接，并且反之亦然。

[0512] 在一些实施方案中，A^c具有如下结构，其使得其对应的寡核苷酸(例如，$[H]_a$-A^c或$[H]_b$-A^c)是本公开所述的寡核苷酸，任选地包含脂质部分、碳水化合物部分和/或靶向部分。在一些实施方案中，A^c不含脂质部分，不含碳水化合物部分并且不含靶向部分。在一些实施方案中，A^c不含脂质部分并且不含碳水化合物部分。在一些实施方案中，A^c不含脂质部分。在一些实施方案中，A^c不含碳水化合物部分。在一些实施方案中，A^c不含靶向部分。在一些实施方案中，A^c是具有式O-I的结构的寡核苷酸的单价、二价或多价寡核苷酸部分。

[0513] 在一些实施方案中，本公开提供了手性控制的寡核苷酸和寡核苷酸组合物。例如，在一些实施方案中，所提供的组合物含有预定水平的一种或多种单个寡核苷酸类型，其中寡核苷酸类型通过以下来定义：1)碱基序列；2)主链键联样式；3)主链手性中心样式；和4)主链P修饰样式。在一些实施方案中，特定的寡核苷酸类型可以通过以下来定义：1A)碱基同一性；1B)碱基修饰样式；1C)糖修饰样式；2)主链键联样式；3)主链手性中心样式；和4)主链P修饰样式。在一些实施方案中，相同寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述组合物包含预定水平的多个寡核苷酸，其中所述多个寡核苷酸共享共同的碱基序列，并且在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处包含相同的键联磷构型。

[0514] 在一些实施方案中，预定水平的寡核苷酸和/或所提供的多个寡核苷酸，例如具有以下的寡核苷酸：式O-I、A^c-$[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、或$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$、或5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′，包含1-30个手性控制的核苷酸间键联。

[0515] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含2-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含5-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含10-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含1个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含2个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含3个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含4个手性控制的核苷酸间键

联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含5个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含6个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含7个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含8个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含9个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含10个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含11个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含12个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含13个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含14个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有15个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有16个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有17个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有18个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有19个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有20个手性控制的核苷酸间键联。

[0516] 在一些实施方案中，全部核苷酸间键联中约1％-100％是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，百分比为约5％-100％。在一些实施方案中，百分比为至少5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、965、96％、98％或99％。在一些实施方案中，百分比为约5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、965、96％、98％或99％。

[0517] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是单聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是P修饰单聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是具有构型Rp的立体单聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是具有构型Sp的立体单聚体。

[0518] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是P修饰交替聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是立体交替聚体。

[0519] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是P修饰嵌段聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是立体嵌段聚体。

[0520] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是间隔聚体。

[0521] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是跳跃聚体。

[0522] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是半聚体(hemimer)。在一些实施方案中，半聚体是如下的寡核苷酸，其中5′-末端或3′-末端区域具有拥有其余寡核苷酸不具有的结构特征的序列。在一些实施方案中，5′-末端或3′-末端区域具有或包含2至20个核苷酸。在一些实施方案中，结构特征是碱基修饰。在一些实施方案中，结构特征是糖修饰。在一些实施方案中，结构特征是P修饰。在一些实施方案中，结构特征是手性核苷酸间键联的立体化学。在一些实施方案中，结构特征是或包括手性核苷酸间键联的碱基修饰、糖修饰、P修饰或立体化学或其组合。在一些实施方案中，半聚体是其中的5′-末端区域的每个糖部分共享共同的修饰的寡核苷酸。在一些实施方案中，半聚体是其中的3′-末端区域的每个糖部分共享共同的修饰的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸中的任何其他糖部分不共享5′或3′-

末端区域的共同的糖修饰。在一些实施方案中，示例性半聚体是如下的寡核苷酸，其在一个末端区域包含具有取代或未取代的2′-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷、β-D-核糖核苷或β-D-脱氧核糖核苷(例如，2′-MOE修饰的核苷，以及LNA™或ENA™双环糖修饰的核苷)的序列，并且在另一个末端区域包含具有不同糖部分(诸如取代或未取代的2′-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷或天然核苷)的核苷的序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、间隔聚体、半聚体和跳跃聚体中的一个或多个的组合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、间隔聚体和跳跃聚体中的一个或多个的组合。例如，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是交替聚体与间隔聚体两者。在一些实施方案中，所提供的核苷酸是间隔聚体与跳跃聚体两者。化学和合成领域技术人员将认识到众多其他样式的组合是可用的，并且仅受限于为根据本公开方法合成提供的寡核苷酸所需的组成部分的商业可用性和/或合成可及性。在一些实施方案中，半聚体结构提供有利的益处。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是5′-半聚体，其在5′-末端序列中包含修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是5′-半聚体，其在5′-末端序列中包含修饰的2′-糖部分。

[0523] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的核苷酸。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的核苷。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的LNA。

[0524] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的核碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的天然核碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的修饰的核碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷；5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞嘧啶或5-羧基胞嘧啶。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷。

[0525] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸，例如具有以下的寡核苷酸：式O-I、A^c-[-L^M-$(R^D)_a$]$_b$、[$(A^c)_a$-L^M]$_b$-R^D、$(A^c)_a$-L^M-$(A^c)_b$、或$(A^c)_a$-L^M-$(R^D)_b$、或5′-PXO-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′，的核碱基各自独立地是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶的核碱基。

[0526] 在一些实施方案中，碱基(BA)各自独立地是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶的核碱基。如本领域技术人员所了解的，各种受保护的核碱基，包括本领域众所周知的那些核碱基，例如寡核苷酸制备中使用的那些核碱基(例如，WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO2017/015555和WO2017/062862的受保护的核碱基，其各自的受保护的核碱基通过引用并入本文)，并且可以根据本公开使用。

[0527] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的糖。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个见于天然存在的DNA和RNA中的任选取代的

糖。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的核糖或脱氧核糖。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的核糖或脱氧核糖,其中核糖或脱氧核糖部分的一个或多个羟基任选且独立地被以下替代:卤素、R′、-N(R′)$_2$、-OR′或-SR′,其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被以下取代:卤素、R′、-N(R′)$_2$、-OR′或-SR′,其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被卤素取代。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被一个或多个-F卤素取代。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被-OR′取代,其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被-OR′取代,其中R′各自独立地是任选取代的C_1-C_6脂族。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被-OR′取代,其中R′各自独立地是任选取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被-OMe取代。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2′位置任选且独立地被-O-甲氧基乙基取代。

[0528] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是单链寡核苷酸。

[0529] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是杂交的寡核苷酸链。在某些实施方案中,所提供的寡核苷酸是部分杂交的寡核苷酸链。在某些实施方案中,所提供的寡核苷酸是完全杂交的寡核苷酸链。在某些实施方案中,所提供的寡核苷酸是双链寡核苷酸。在某些实施方案中,所提供的寡核苷酸是三链寡核苷酸(例如三链体)。

[0530] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是嵌合的。例如,在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸是DNA-RNA嵌合体、DNA-LNA嵌合体等。

[0531] 在一些实施方案中,包含WO2012/030683中描绘的寡核苷酸的任一结构都可根据本公开的方法来修饰以提供其手性控制的组合物。例如,在一些实施方案中,手性控制的组合物包含在任一个或多个手性键联磷原子上的立体化学控制,其任选地通过掺入WO2012/030683或本公开所述的一种或多种P修饰。例如,在一些实施方案中,预先选择WO2012/030683的寡核苷酸的特定核苷酸单元以在所述核苷酸单元的键联磷处设置立体化学修饰并且/或者在所述核苷酸单元的键联磷处用手性控制进行P修饰。

[0532] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含核酸类似物,例如,GNA、LNA、PNA、TNA、F-HNA(F-THP或3′-氟代四氢吡喃)、MNA(甘露醇核酸,例如,Leumann 2002 Bioorg.Med.Chem.10:841-854)、ANA(anitol核酸)和吗啉代。

[0533] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸被表征为能够间接或直接增加或降低蛋白质的活性或者抑制或促进蛋白质的表达。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的特征在于它可用于控制细胞增殖、病毒复制和/或任何其他细胞信号传导过程。

[0534] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的长度是约2-500个核苷酸单元。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的长度是约5-500个核苷酸单元。在一些实施方案中,所提供

的寡核苷酸的长度是约10-50个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约15-50个核苷酸单元。在一些实施方案中，核苷酸单元各自独立地包含杂芳基核碱基单元(例如，腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶，其各自任选且独立地被取代或受保护)、包含5-10元杂环基环的糖单元以及具有式I的结构的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约200个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约180个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约160个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约140个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约120个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约100个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约90个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约80个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约70个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约60个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约50个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约40个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约30个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约29个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约28个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约27个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约26个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约25个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约24个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约23个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约22个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约21个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约2至约20个核苷酸单元。

[0535] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约200个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约180个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约160个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约140个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约120个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约100个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约90个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约80个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约70个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约60个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约50个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约40个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约30个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约29个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约28个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约27个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约26个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约25个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约24个核苷酸单元。在一些实

施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约23个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约22个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约21个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约4至约20个核苷酸单元。

[0536] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约5至约10个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约10至约30个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约15至约25个核苷酸单元。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度是约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元。

[0537] 在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少2个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少5个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少10个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少15个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少16个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少17个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少18个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少19个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少20个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少21个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少22个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少23个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少24个核苷酸单元。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度是至少25个核苷酸单元。在一些其他实施方案中，寡核苷酸的长度是至少30个核苷酸单元。在一些其他实施方案中，寡核苷酸是长度是至少18个核苷酸单元的互补链的双链体。在一些其他实施方案中，寡核苷酸是长度是至少21个核苷酸单元的互补链的双链体。

[0538] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5′-末端和/或3′-末端被修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5′-末端和/或3′-末端被末端帽部分修饰。包括末端帽部分在内的此类修饰的实例在本文中以及在本领域中广泛描述，例如但不限于美国专利申请公布US 2009/0023675A1中所述的那些修饰。

[0539] 在一些实施方案中，特征在于1)共同的碱基序列和长度，2)共同的主链键联样式，以及3)共同的主链手性中心样式的寡核苷酸类型的寡核苷酸具有相同的化学结构。例如，它们具有相同的碱基序列、相同的核苷修饰样式、相同的主链键联样式(即，核苷酸间键联类型的样式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、相同的主链手性中心样式(即，键联磷立体化学样式(Rp/Sp))和相同的主链磷修饰样式(例如，式I中“$-XLR^1$”基团的样式)。

[0540] 单链RNAi剂和反义寡核苷酸

[0541] 在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了降低靶基因或其基因产物的表达和/或水平的寡核苷酸。阅读本公开的本领域普通技术人员将了解，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以充当RNAi剂。可选地或另外地，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以通过RNA酶H依赖性机制和/或另一种不涉及RNA干扰的生化机制起作用。

[0542] 本公开尤其定义了在寡核苷酸中可能是特别需要和/或有效的某些结构属性。本

公开尤其定义了在充当RNAi剂的寡核苷酸中可能是特别需要和/或有效的某些结构属性。在一些实施方案中，本公开定义了在通过RNA酶H依赖性机制和/或其他生化机制起作用的寡核苷酸中可能是特别需要和/或有效的某些结构属性。在一些实施方案中，本公开定义了在单链ssRNAi剂(ssRNAi或ssRNAi剂)中可能是特别需要和/或有效的某些结构属性；在一些此类实施方案中，如下文进一步描述的，此类结构属性可以与在双链RNAi剂(dsRNAi或dsRNAi剂)的对应链中特别需要和/或有效的那些结构属性不同。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是单链RNAi剂(例如，其可以被加载到RISC中并且/或者可以指导或增强RISC介导的靶标)。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是反义寡核苷酸(例如，其可以被加载到RNA酶H中并且/或者指导或增强RNA酶H介导的靶标的切割并且/或者通过不同的生化机制进行操作)。

[0543] 在一些实施方案中(包括在一些单链寡核苷酸实施方案中)，充当RNAi剂的寡核苷酸可以具有与通过RNA酶H依赖性机制起作用的那些寡核苷酸不同的一种或多种结构属性和/或功能性质。在一些实施方案中，寡核苷酸可以通过与靶基因mRNA结合后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除(例如跳跃)，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，寡核苷酸可执行功能或显著百分比的功能(例如，10％-100％，不小于10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更大)，而与RNA干扰或RISC无关。

[0544] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是反义寡核苷酸(ASO)，其指导由RNA酶H而不是RISC(RNA干扰沉默复合物)介导的靶RNA的切割。

[0545] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是单链RNAi(ssRNAi)剂，其指导由RISC(RNA干扰沉默复合物)而不是酶RNA酶H介导的靶mRNA的切割。在一些实施方案中，寡核苷酸可执行功能或显著百分比的功能(例如，10％-100％，不小于10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更大)，而与RNA酶H无关。

[0546] 双链RNAi剂也可以使用RISC而不是酶RNA酶H来指导靶mRNA的切割。在一些实施方案中，单链RNAi剂与双链RNAi剂的不同之处在于，ssRNAi剂仅包含一条寡核苷酸链，并且一般不包含明显长度的双链区域，而dsRNAi剂包含明显长度的双链区域(例如，“规范”siRNA中至少约15bp或约19bp)。在一些实施方案中，dsRNAi包含形成双链区域(例如，在“规范”siRNA中)的两条分开的互补链(其未共价连接)，或者长单链，其包含一起形成双链区域(例如，在shRNA或短发夹RNA中)的两条互补序列。在dsRNAi的一些实施方案中，过客链具有形成两条链的单链切口。在一些实施方案中，本公开证明有效的单链RNAi剂所需的序列和/或结构元件(化学修饰、立体化学等)可以与有效的双链RNAi剂所需的那些序列和/或结构元件不同。

[0547] 本公开尤其涵盖以下认识：可能适用于双链RNAi剂的某些设计(例如，序列和/或结构元件)可能不适用于单链RNAi剂(包括本文所述的所提供格式的单链RNAi剂)，并且反之亦然。在一些实施方案中，本公开提供了有效ssRNAi的设计。在一些实施方案中，本公开证明某些碱基序列，当与根据本公开的结构元件(修饰、立体化学、附加的一个或多个化学部分等)组合时，可以例如在作为ssRNAi剂施用时提供具有意外的高活性的寡核苷酸，特别是与包含相同序列但是双链的并作为dsRNAi剂施用的寡核苷酸相比。在一些实施方案中，本公开证明某些碱基序列，当与根据本公开的结构元件(修饰、立体化学、附加的一个或多

个化学部分等)组合时,可以提供具有意外的高活性的寡核苷酸,例如,降低靶基因或其基因产物的表达和/或水平的能力。

[0548] 单链RNAi(ssRNAi)剂、双链RNAi(dsRNAi)剂与RNA酶H依赖性反义寡核苷酸(ASO)之间的结构和功能差异

[0549] 在一些实施方案中,单链RNAi(ssRNAi)剂、双链RNAi(dsRNAi)剂与RNA酶H依赖性反义寡核苷酸(ASO)都涉及药剂或寡核苷酸(或其部分)与互补(或基本上互补)靶RNA(例如,mRNA或前mRNA)的结合,接着是靶RNA的切割和/或靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,RNAi剂,无论是双链的还是单链的,都使用包括酶Ago-2(Argonaute-2)的RISC或RNA干扰沉默复合物。在一些实施方案中,RNA酶H依赖性反义寡核苷酸是单链的并且使用不同的酶RNA酶H。据报道,RNA酶H是切割RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶;参见美国专利号7,919,472。还参见Saetrom(2004 Bioinformatics 20:3055-3063);Kretschmer-Kazemi Far等(2003 Nucleic Acids 31:4417-4424);Bertrand等(2002)Biochem.Biophys.Res.Comm.296:1000-1004);Vickers等(2003 J.Biol.Chem.278:7108)。在一些实施方案中,可以指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸包括但不限于由以下组成或包含以下的那些寡核苷酸:不包含2′-修饰的连续2′-脱氧核苷酸单元的区域。在一些实施方案中,可以指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸是间隔扩大的寡核苷酸或间隔聚体。在一些实施方案中,间隔聚体包含内部区域,其包含多个支持RNA酶H切割的核苷酸,并且位于具有多个在化学上与所述内部区域的核苷不同的核苷酸的外部区域之间。在一些实施方案中,间隔聚体包含与一个或两个翼侧接或相邻的不包含2′-修饰的2′-脱氧核苷酸的跨度。在一些实施方案中,间隔指导对应的RNA靶标的RNA酶H切割。在一些实施方案中,所述翼不指导RNA酶H切割或充当RNA酶H切割的底物。所述翼可以具有不同的长度(包括但不限于1至8nt)并且可以包括各种修饰或类似物(包括但不限于2′-修饰,包括但不限于2′-OMe和2′-MOE)。作为非限制性实例,参见美国专利号9,550,988;7,919,472;5,013,830;5,149,797;5,220,007;5,256,775;5,366,878;5,403,711;5,491,133;5,565,350;5,623,065;5,652,355;5,652,356和5,700,922。在一些实施方案中,一种或多种此类修饰或类似物的存在可与靶标的修饰的(例如,增加、减少或改变的)RNA酶H切割相关。

[0550] 在一些实施方案中,双链RNAi剂,甚至其反义链,在结构上与RNA酶H依赖性反义寡核苷酸不同。在一些实施方案中,关于5′-末端结构和总体双链体稳定性二者,RNA酶H依赖性反义寡核苷酸和$_s$iRNA寡核苷酸似乎具有完全相反的特征。

[0551] 据报道,双链RNAi剂可通过Dicer酶在细胞中天然产生,所述Dicer酶可将较大的RNA分子(诸如来自入侵病毒的双链RNA)切割成dsRNA。dsRNA剂的规范结构包括两条RNA链,每条约19至23nt长,将所述两条RNA链退火形成约19-21bp的双链区域和两个3′二核苷酸突出端。对于双链RNAi剂,据报道,有义链在将反义链掺入RISC之前已从双链体中解链。除了将双链RNAi剂天然分离成反义链和有义链外,尚未报道单链RNAi剂在人细胞中天然产生。

[0552] 本公开尤其提供了以下教义:在许多情况下,单链RNAi剂不只是双链RNAi剂的分离的反义链,因为例如,有效dsRNAi剂的反义链可能远不如dsRNAi剂有效,而ssRNAi剂在配制成dsRNAi剂时(例如,通过有义链退火)可能远不如ssRNAi剂有效。在一些实施方案中,双链和单链RNAi剂在许多重要方面不同。双链RNAi剂的结构参数不一定反映在单链RNAi剂中。

[0553] 在一些实施方案中，本公开教导适用于双链RNAi剂的靶序列可能不适用于单链RNAi剂，并且反之亦然。例如，在至少一些情况下，双链RNAi剂的单链形式可能无效。作为非限制性实例，表46A示出了用衍生自dsRNAi的序列构建若干种ssRNAi剂。这些基于dsRNAi的ssRNAi一般不如对应的dsRNAi有效。

[0554] 在一些实施方案中，双链和单链RNAi剂在对手性控制的核苷酸间键联的掺入的敏感性上也不同。例如，Matranga等(2005 Cell 123:607-620)报道：将单个Sp核苷酸间键联(例如单个Sp PS)引入双链RNAi剂的有义链会大大降低RISC组装和RNA干扰活性。相反，在一些实施方案中，本文所示的数据令人惊讶地证明，掺入Sp核苷酸间键联(例如，Sp PS)可以对单链RNAi剂执行两种功能：(a)它增加了针对核酸酶的稳定性；并且(b)不干扰RNA干扰活性。许多示例性寡核苷酸可以用作包含一个或多个手性控制的核苷酸间键联(例如，本文中示出为Sp核苷酸间键联或Sp PS(硫代磷酸酯))的有效单链RNAi剂。

[0555] 可选地或另外地，在一些实施方案中，双链和单链RNAi剂的最大GC含量不同。在一些实施方案中，双链RNAi剂例如在其GC含量上受到更多限制，因为太高的GC含量会干扰双链体解链，如例如Khvorova等的美国专利号7,507,811中所报道的，其报道了双链RNAi剂的GC含量最高可达52％。相反，在一些实施方案中，本文所示的数据表明有效的单链RNAi剂的GC含量最高可达70％。其中，GC含量高达70％的一些靶序列可被探索用作ssRNAi，但不适用于dsRNAi。

[0556] 可选地或另外地，双链和单链RNAi剂在GC跨度的最大长度方面可以不同。例如，Naito等2004 Nucl.Acids Res.32:W124-W129报道了一条规则，所示规则表明高效双链RNAi剂应缺少长度超过9bp的GC延伸。在一些实施方案中，本公开示出了有效的单链RNAi剂的实例，其包含长度最高达11的GC延伸。

[0557] 可选地或另外地，双链和单链RNAi剂在免疫原性方面可以不同。在一些实施方案中，据报道，一些单链RNAi剂比双链RNAi剂更具免疫原性。Sioud J.Mol.Biol.(2005)348，1079-1090。在一些实施方案中，据报道若干种双链RNAi剂不诱导免疫反应，而对应的单链RNAi剂却诱导免疫反应。在一些实施方案中，本公开提供了具有低免疫原性的寡核苷酸。在一些实施方案中，此类寡核苷酸可用作ssRNAi剂。

[0558] 本公开尤其涵盖以下认识：由双链RNAi剂衍生单链RNAi剂(包括碱基序列)的某些单链RNAi剂的常规设计常常不能提供有效的单链RNAi剂。在一些实施方案中，本公开令人惊讶地证明衍生自有效的RNA酶H依赖性ASO的碱基序列的ssRNAi剂可以产生有效的ssRNAi剂(参见表46A)。

[0559] 在一些实施方案中，本公开提供了可用作有效的RNA酶H依赖性ASO的寡核苷酸，其包含没有2′-修饰的2′-脱氧核苷酸的区域，并且与RNA序列或其部分互补或基本上互补。在一些实施方案中，区域可以是例如约10nt的核心序列，其在一侧或两侧上侧接有翼，其中所述翼在化学上与所述核心不同，并且可以作为非限制性实例包含2′-修饰或核苷酸间键联修饰。

[0560] 寡核苷酸

[0561] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以通过不涉及

RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以通过与靶基因mRNA结合后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[0562] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或者其格式或部分。

[0563] 在一些实施方案中,所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或者其格式或部分。

[0564] 在一些实施方案中,所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸具有本文公开的任何寡核苷酸的格式,例如表1A或者图或表中或者本文公开的其他地方公开的寡核苷酸格式。

[0565] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸具有图1所示的任一格式。

[0566] 本公开提供的数据表明各种格式的各种寡核苷酸能够指导靶向多种不同物种中的多种不同基因中的多种不同序列中的任一种的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低;产生的另外的数据支持所公开格式的和未示出的ssRNAi剂的功效。

[0567] 在一些实施方案中,所提供的能够指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或者其格式或部分。

[0568] 在一些实施方案中,所提供的能够指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸具有本文公开的任何寡核苷酸的格式,例如表1A或者图或表中或者本文公开的其他地方公开的寡核苷酸格式。

[0569] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸具有图1所示的任一格式。

[0570] 本公开提供的数据表明各种格式的各种寡核苷酸能够指导针对多种不同物种中的多种不同基因中的多种不同序列中的任一种的RNA酶H介导的敲低;产生的另外的数据支持所公开格式的和未示出的ssRNAi剂的功效。

[0571] 在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或者其格式或部分。

[0572] 在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸具有本文公开的任何寡核苷酸的格式,例如表1A或者图或表中或者本文公开的其他地方公开的寡核苷酸格式。

[0573] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂具有图1所示的任一格式。

[0574] 本公开提供的数据表明各种格式的各种RNAi剂能够指导针对多种不同基因中的任一种的多种不同序列中的任一种的RNA干扰;产生的另外的数据支持所公开格式的和未示出的ssRNAi剂的功效。

[0575] 在一些实施方案中,RNAi的靶标是转录物。在一些实施方案中,转录物是前mRNA。在一些实施方案中,转录物是成熟RNA。在一些实施方案中,转录物是mRNA。在一些实施方案中,转录物包含突变。在一些实施方案中,突变是移码。在一些实施方案中,转录物包含提前终止密码子。在一些实施方案中,RNAi的靶标是不是mRNA的RNA。在一些实施方案中,RNAi的

靶标是非编码RNA。在一些实施方案中，RNAi的靶标是长非编码RNA。在一些实施方案中，所提供的组合物中的所提供的寡核苷酸，例如第一多个寡核苷酸，包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含碱基修饰和糖修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含碱基修饰和核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含糖修饰和核苷酸间修饰。在一些实施方案中，所提供的组合物包含碱基修饰、糖修饰和核苷酸间键联修饰。示例性化学修饰，诸如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等，在本领域中是众所周知的，包括但不限于本公开中描述的那些修饰。在一些实施方案中，修饰的碱基是取代的A、T、C、G或U。在一些实施方案中，糖修饰是2′-修饰。在一些实施方案中，2′-修饰是2-F修饰。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OR^1，其中R^1是任选取代的烷基。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OMe。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-MOE。在一些实施方案中，修饰的糖部分是桥联的双环或多环。在一些实施方案中，修饰的糖部分是具有5-20个环原子的桥联的双环或多环，其中一个或多个环原子任选且独立地是杂原子。示例性的环结构是本领域众所周知的，诸如存在于BNA、LNA等中的那些结构。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸既包含一个或多个修饰的核苷酸间键联又包含一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，同时包含修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联的寡核苷酸及其组合物提供了改善的性质，例如活性等。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。

[0576] 本公开尤其涵盖了以下认识：立体无规的寡核苷酸制品含有多个例如在寡核苷酸链内的各个主链手性中心的立体化学结构方面彼此不同的不同化学实体。在不控制主链手性中心的立体化学的情况下，立体无规的寡核苷酸制品提供了不受控制的组合物，其包含未定水平的寡核苷酸立体异构体。即使这些立体异构体可能具有相同的碱基序列，但至少由于它们的主链立体化学不同，它们是不同的化学实体，并且如本文所证明的它们可以具有不同的性质，例如活性等。本公开尤其提供了新的组合物，其是或含有目标寡核苷酸的特定立体异构体。在一些实施方案中，特定的立体异构体可以例如通过其碱基序列、其长度、其主链键联样式以及其主链手性中心样式来定义。如本领域所理解的，在一些实施方案中，碱基序列可以指寡核苷酸中核苷残基的同一性和/或修饰状态(例如，糖和/或碱基组分，相对于标准天然存在的核苷酸诸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶而言)和/或此类残基的杂交特征(即，与特定互补残基杂交的能力)。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸组合物，其包含预定水平的在化学上相同的单个寡核苷酸类型的寡核苷酸，例如，它们具有相同的碱基序列、相同的核苷修饰样式(糖和碱基部分的修饰，如果有的话)、相同的主链手性中心样式和相同的主链磷修饰样式。本公开尤其证明特定寡核苷酸的各个立体异构体可表现出彼此不同的稳定性和/或活性。在一些实施方案中，通过在寡核苷酸内包含和/或定位特定手性结构而实现的性质改善可以与通过使用特定主链键联、残基修饰等(例如，通过使用某些类型的修饰的磷酸酯[例如，硫代磷酸酯、取代的硫代磷酸酯等]、糖修饰[例如2′-修饰等]和/或碱基修饰[例如甲基化等])而实现的性质改善可比或者甚至更好。本公开尤其认识到，在一些实施方案中，寡核苷酸的性质(例如活性等)可以通过优化其主链手性中心样式，任选地与寡核苷酸的一种或多种其他特征(例如，键联样式、核苷修饰样

式等)的调节/优化组合来调节。如本公开中的各种实例所例示的,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物可以表现出改善的性质,例如改善的单链RNA干扰活性、RNA酶H介导的敲低、改善的递送等。

[0577] 在一些实施方案中,寡核苷酸性质可通过优化立体化学(主链手性中心样式)和化学修饰(碱基、糖和/或核苷酸间键联的修饰)或其样式来调节。

[0578] 在一些实施方案中,主链手性中心样式提供增加的稳定性。在一些实施方案中,主链手性中心样式令人惊讶地提供增加的活性。在一些实施方案中,主链手性中心样式提供增加的稳定性和活性。在一些实施方案中,主链手性中心样式令人惊讶地提供增加的与某些蛋白质的结合。在一些实施方案中,主链手性中心样式令人惊讶地提供增强的递送。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m,其中m>2。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m,其中n是1,t>1并且m>2。在一些实施方案中,m>3。在一些实施方案中,m>4。在一些实施方案中,主链手性中心样式包含一个或多个非手性天然磷酸酯键联。

[0579] 在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Sp)t(Rp)n、(Np)t(Rp)n(Sp)m、(Sp)t(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Sp)t(Rp)n、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m,并且寡核苷酸包含一个或多个如本文所述的2′-修饰。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Sp)t(Rp)n、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m,并且寡核苷酸包含一个或多个如本文所述的2′-F修饰。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m、(Sp)t(Rp)n、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m,并且寡核苷酸包含一个或多个如本文所述的2′-OR修饰。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Sp)t(Rp)n。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Sp)t(Sp)m,任选地在具有(Sp)t的部分和具有(Sp)m的部分之间具有n个非手性磷酸二酯核苷酸间键联和/或立体无规(非手性控制)的手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,在它们之间存在n个非手性磷酸二酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,在它们之间存在n个立体无规的手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,主链手性中心样式包括或是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施方案中,t和m各自独立地等于或大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。

[0580] 在一些实施方案中,共同的主链手性中心样式(例如,单链RNAi剂中的主链手性中心样式)包括以下样式:i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}、i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}、i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}、i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}、i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}、i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}、i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}、i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}、i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}、i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}或i^{r}-i^{r}-i^{r},其中i^{s}表示Sp构型的核苷酸间键联;i^{o}表示非手性核苷酸间键联;并且i^{r}表示Rp构型的核苷酸间键联。

[0581] 在一些实施方案中,共同的主链手性中心样式(例如,单链RNAi剂中的主链手性中

心样式)包括以下样式:0S0S0、0SSS0、0SSS0S、S0S0、S0S0、S0S0S、S0S0S0、S0S0S0S0、S0SSS0、SS0SSS0SS、SSS0S0SSS、SSSS0S0SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、SSSSSSSS、SSSSSSSSS或RRR,其中S表示Sp构型的硫代磷酸酯,并且0表示磷酸二酯,其中R表示Rp构型的硫代磷酸酯。

[0582] 在一些实施方案中,非手性中心是磷酸二酯键联。在一些实施方案中,Sp构型的手性中心是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,非手性中心是磷酸二酯键联。在一些实施方案中,Sp构型的手性中心是硫代磷酸酯键联。

[0583] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少两对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少3对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少两对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联;并且还包含具有5个或更多个连续的硫代磷酸酯核苷酸间键联的嵌段,其中至少一个硫代磷酸酯键联是手性控制的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少两对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联;并且还包含具有3、4、5、6、7个或更多个连续的硫代磷酸酯核苷酸间键联的嵌段,其中至少一个硫代磷酸酯键联是手性控制的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少5对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联;并且还包含具有3、4、5、6、7个或更多个连续的硫代磷酸酯核苷酸间键联的嵌段,其中至少一个硫代磷酸酯键联是手性控制的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少6对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联;并且还包含具有3、4、5、6、7个或更多个连续的硫代磷酸酯核苷酸间键联的嵌段,其中至少一个硫代磷酸酯键联是手性控制的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含至少两对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联;并且还包含具有5个或更多个连续的磷酸二酯核苷酸间键联的嵌段,其中至少一个硫代磷酸酯键联是手性控制的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个修饰的核苷酸间键联。所提供的寡核苷酸可包含多个天然磷酸酯键联。

[0584] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含7个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含8个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含9个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含10个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含15个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含20个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含25个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含30个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核

苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的5%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的10%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的15%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的20%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[0585] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的5%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的10%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的15%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的20%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以与转录物结合,并改善转录物的单链RNA干扰。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸改善单链RNA干扰,其效率在一个或多个合适条件下比可比的寡核苷酸更大。

[0586] 在一些实施方案中,所提供的改善的单链RNA干扰在一个或多个合适条件下比可比的寡核苷酸大至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%,或者是可比的寡核苷酸的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50或更多倍。

[0587] 在一些实施方案中,靶基因或其基因产物的表达或水平通过施用寡核苷酸降低了至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%或80%。在一些实施方案中,靶基因或其基因产物的表达或水平通过寡核苷酸指导的RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰总计降低了至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%或80%。在一些实施方案中,靶基因或其基因产物的表达或水平通过寡核苷酸在体外细胞中以5nm或更小的浓度指导的RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰总计降低了至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%或80%。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是人细胞。在一些实施方案中,细胞是肝细胞。在一些实施方案中,细胞是Huh7或Hep3B细胞。在一些实施方案中,单链RNAi剂能够以25nM或更低的浓度在体外细胞中使靶基因或其基因产物的表达或水平降低至少约20%。在一些实施方案中,单链RNAi剂能够以25nM或更低的浓度在体外细胞中使靶基因或其基因产物的表达或水平降低至少约50%。在一些实施方案中,寡核苷酸能够以25nM或更低的浓度在体外

细胞中使靶基因或其基因产物的表达或水平降低至少约20％。在一些实施方案中，寡核苷酸能够以25nM或更低的浓度在体外细胞中使靶基因或其基因产物的表达或水平降低至少约50％。在一些实施方案中，IC50是在体外细胞中使靶基因或其基因产物的表达或水平降低50％的抑制浓度。在一些实施方案中，单链RNAi剂在体外细胞中的IC 50不超过约10nM。在一些实施方案中，单链RNAi剂在体外细胞中的IC 50不超过约2nM。在一些实施方案中，寡核苷酸在体外细胞中的IC 50不超过约10nM。在一些实施方案中，寡核苷酸在体外细胞中的IC 50不超过约2nM。

[0588] 在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸，例如寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括(Sp)mRp或Rp(Sp)m。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括Rp(Sp)m。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括(Sp)mRp。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$Rp(Sp)_2$。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$(Sp)_2Rp(Sp)_2$。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$(Rp)_2Rp(Sp)_2$。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$RpSpRp(Sp)_2$。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$SpRpRp(Sp)_2$。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸类型的单链RNAi剂，其主链手性中心样式包括$(Sp)_2Rp$。

[0589] 如本文所定义，m是1-50。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2-50。在一些实施方案中，m是2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中，m是3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中，m是4、5、6、7或8。在一些实施方案中，m是5、6、7或8。在一些实施方案中，m是6、7或8。在一些实施方案中，m是7或8。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，m是3。在一些实施方案中，m是4。在一些实施方案中，m是5。在一些实施方案中，m是6。在一些实施方案中，m是7。在一些实施方案中，m是8。在一些实施方案中，m是9。在一些实施方案中，m是10。在一些实施方案中，m是11。在一些实施方案中，m是12。在一些实施方案中，m是13。在一些实施方案中，m是14。在一些实施方案中，m是15。在一些实施方案中，m是16。在一些实施方案中，m是17。在一些实施方案中，m是18。在一些实施方案中，m是19。在一些实施方案中，m是20。在一些实施方案中，m是21。在一些实施方案中，m是22。在一些实施方案中，m是23。在一些实施方案中，m是24。在一些实施方案中，m是25。在一些实施方案中，m大于25。

[0590] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式并且能够指导RNA干扰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式并且能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式并且能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式并且能够指导RNA干扰，其中立体化学样式在种子和/或种子后区域中。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何立体化学样式并且能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，其中立体化学样式在种子和/或种子后区域中。

[0591] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰或修饰样式。在

一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰或修饰样式并且能够指导RNA干扰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰样式并且能够指导RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰样式并且能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰样式并且能够指导RNA干扰，其中修饰样式在种子和/或种子后区域中。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述的任何修饰样式并且能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，其中修饰样式在种子和/或种子后区域中。在一些实施方案中，修饰或修饰样式是在糖的2′位置的修饰或修饰样式。在一些实施方案中，修饰或修饰样式是糖的修饰或修饰样式，例如在糖的2′位置，包括但不限于2′-脱氧、2′-F、2′-OMe、2′-MOE和2′-OR1，其中R1是任选取代的C1-6烷基。

[0592] 在一些实施方案中，本公开尤其证明，2′-F修饰可以改善单链RNA干扰。在一些实施方案中，本公开尤其证明，Sp核苷酸间键联在5′-末端和3′-末端可以改善寡核苷酸稳定性。在一些实施方案中，本公开证明，除其他外，天然磷酸酯键联和/或Rp核苷酸间键联可以改善从系统中去除寡核苷酸。如本领域普通技术人员所了解的，根据本公开，本领域已知的各种测定可用于评估此类性质。

[0593] 在一些实施方案中，所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的糖部分是修饰的。

[0594] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或更多或100％的糖部分是修饰的。在一些实施方案中，修饰的糖部分包含2′-修饰。在一些实施方案中，修饰的糖部分包含2′-修饰。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OMe。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-MOE。在一些实施方案中，2′-修饰是LNA糖修饰。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-F。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-修饰。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F，其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F，其中至少一个是2′-F。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F，其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基，并且其中至少一个是2′-OR^1。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F，其中至少一个是2′-F，并且至少一个是2′-OR^1。在一些实施方案中，糖修饰各自独立地是2′-OR^1或2′-F，其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基，并且其中至少一个是2′-F，并且至少一个是2′-OR^1。

[0595] 在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之后是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之前是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中，手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-F的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包

含2′-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-修饰的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含2′-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。

[0596] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中：

[0597] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；并且

[0598] 所述第一多个寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分，或者包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个修饰的核苷酸间键联。

[0599] 在一些实施方案中，所述第一多个寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或35个修饰的糖部分。

[0600] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含三个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含四个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含五个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含六个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含七个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含八个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含九个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含十个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含11个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含12个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含13个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含14个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含16个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含17个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含18个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含19个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含21个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含22个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含23个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含24个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个2′-F。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含35个或更多个2′-F。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-修饰的核苷之后是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-修饰的核苷之前是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中，手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-修饰的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-F的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-修饰的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中，在所提供的寡核

苷酸中，包含2′-修饰的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-修饰的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸中，包含2′-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个修饰的核苷酸间键联。

[0601] 所提供的寡核苷酸可包含多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约5个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含不超过约95％的未修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含不超过约50％的未修饰的糖部分。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸的糖部分各自独立地是修饰的。所提供的寡核苷酸可包含多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约25个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约20个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约15个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约10个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约9个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约8个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约7个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约6个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约5个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含约4个或更多个连续的修

饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约3个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约2个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约25个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约20个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约15个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约10个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含约5个或更多个连续的修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约95%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约90%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约85%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约80%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约70%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约60%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约50%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约40%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约30%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约20%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约10%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过约5%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的糖部分各自独立地是修饰的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[0602] 在一些实施方案中,所提供的组合物改变转录物单链RNA干扰,使得抑制不需要的靶标和/或生物学功能。在一些实施方案中,在此类情况下,所提供的组合物还可在杂交后诱导转录物的切割。

[0603] 在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分和/或一个或多个修饰的核苷酸间键联。

[0604] 在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约95%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约50%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约5%的未修饰的糖部分。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸的糖部分各自独立地是修饰的。

[0605] 在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含两个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含三个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含四个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含五个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含十个或更多个修饰的核苷酸间键联。

[0606] 在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约15个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约20个或更多个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约25个或更多个修饰的核苷酸间键联。

[0607] 在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约30％的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约20％的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约10％的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含不超过约5％的天然磷酸酯键联。

[0608] 在一些实施方案中，与参考条件相比，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物令人惊讶地有效。在一些实施方案中，所需的生物学作用(例如，如通过所需的mRNA、蛋白质等的水平增加，不需要的mRNA、蛋白质等的水平减少所测量的)可以被增强超过5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些实施方案中，通过所需的mRNA水平与参考条件相比的增加来测量变化。在一些实施方案中，通过不需要的mRNA水平与参考条件相比的减少来测量变化。在一些实施方案中，参考条件是不存在寡核苷酸处理。在一些实施方案中，参考条件是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立体无规组合物。

[0609] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含增加水平的一种或多种同位素。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸例如被一种或多种元素(例如，氢、碳、氮等)的一种或多种同位素标记。在一些实施方案中，所提供的组合物中的所提供的寡核苷酸，例如第一多个寡核苷酸，包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰，其中所述寡核苷酸包含富集水平的氘。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸在一个或多个位置处被氘标记(用$-^{1}H$替代$-^{2}H$)。在一些实施方案中，寡核苷酸的一个或多个^{1}H或与寡核苷酸缀合的任何部分(例如，靶向部分、脂质部分等)被^{2}H取代。此类寡核苷酸可用于本文所述的任何组合物或方法中。

[0610] 本发明包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界通常存在的原子质量或质量数不同的原子替代。

[0611] 适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括以下的同位素：氢，诸如^{2}H和^{3}H；碳，诸如^{11}C、^{13}C和^{14}C；氯，诸如^{36}Cl；氟，诸如^{18}F；碘，诸如^{123}I、^{124}I和^{125}I；氮，诸如^{13}N和^{15}N；氧，诸如^{15}O、^{17}O和^{18}O；磷，诸如^{32}P；以及硫，诸如^{35}S。

[0612] 某些同位素标记的式(I)的化合物，例如掺入放射性同位素的那些化合物，可用于药物和/或底物组织分布研究中。放射性同位素氘(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)鉴于其容易掺入和现成的检测手段而特别可用于此目的。

[0613] 被较重的同位素诸如氘(即^{2}H)取代可提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗性优势(例如，体内半衰期增加或剂量需求减少)，并且因此在一些情况下可能是优选的。

[0614] 使用正电子发射同位素(诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代可用于正电子发射断层(PET)研究，用于检查底物受体占据。

[0615] 同位素标记的化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备，或者通过与所附实例和制备中所述的那些类似的过程使用适当同位素标记的试剂代替先前使用的未标记试剂来制备。

[0616] 在一些实施方案中，控制寡核苷酸的结构元件，诸如化学修饰(例如，糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)或其样式、立体化学的改变(例如，主链手性核苷酸间键联的立体化学)或其样式、用相同元素的同位素取代原子、和/或与附加的化学部分(例如，脂质部分、靶向部分等)的缀合，会对所需的生物学作用产生重大影响。在一些实施方案中，所需的生物学作用增强超过2倍。

[0617] 在一些实施方案中，所需的生物学作用增强超过3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90或100倍。

[0618] 在一些实施方案中，所需的生物学作用是指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所需的生物学作用是改善的单链RNA干扰。在一些实施方案中，所需的生物学作用是改善的RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所需的生物学作用是改善的单链RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低。

[0619] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[0620] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；并且

[0621] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联。

[0622] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物的特征在于，当其与单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[0623] 在一些实施方案中，本公开提供了包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0624] 1)碱基序列；

[0625] 2)主链键联样式；

[0626] 3)主链手性中心样式；以及

[0627] 4)主链磷修饰样式，

[0628] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，

[0629] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[0630] 在一些实施方案中，连续的核苷单元各自独立地在修饰的核苷酸间键联之前和/或之后。在一些实施方案中，连续的核苷单元各自独立地在硫代磷酸酯键联之前和/或之后。在一些实施方案中，连续的核苷单元各自独立地在手性控制的修饰的核苷酸间键联之前和/或之后。在一些实施方案中，连续的核苷单元各自独立地在手性控制的硫代磷酸酯键键联之前和/或之后。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[0631] 在一些实施方案中，本公开提供了包含预定水平的第一多个寡核苷酸的单链RNAi剂，其中：

[0632] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0633] 所述第一多个寡核苷酸包含具有2、3、4、5、6、7个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸

间键联的种子区域，具有2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子后区域。

[0634] 在一些实施方案中，种子区域包含2个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域包含3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域包含3个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子区域包含4个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，种子后区域包含4个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。

[0635] 在一些实施方案中，本公开提供了包含预定水平的第一多个寡核苷酸的单链RNAi剂，其中：

[0636] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0637] 所述第一多个寡核苷酸包含具有4、5、6、7、8个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子区域，具有4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子后区域，以及位于种子区域与3′-区域之间的具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0638] 在一些实施方案中，本公开提供了包含预定水平的第一多个寡核苷酸的单链RNAi剂，其中：

[0639] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0640] 所述第一多个寡核苷酸包含具有5、6、7、8个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子区域，具有5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子后区域，以及位于种子区域与3′-区域之间的具有2、3、4、5、6、7、8个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0641] 在一些实施方案中，本公开提供了包含预定水平的第一多个寡核苷酸的单链RNAi剂，其中：

[0642] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0643] 所述第一多个寡核苷酸包含具有6、7个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子区域，具有6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子后区域。

[0644] 在一些实施方案中，本公开提供了包含预定水平的第一多个寡核苷酸的单链RNAi剂，其中：

[0645] 所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0646] 所述第一多个寡核苷酸包含具有6、7、8个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子区域，具有6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的种子后区域。

[0647] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[0648] 如本公开所证明的，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物的特征在于，当其与单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。在一些实施方案中，单链RNA干扰增加10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％或者2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、

1000倍或更多倍。在一些实施方案中，如本公开所例示的，所提供的组合物中的多个寡核苷酸(例如第一多个寡核苷酸)的水平是预定的。

[0649] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸通过具有以下来定义：

[0650] 1)共同的碱基序列和长度；

[0651] 2)共同的主链键联样式；和

[0652] 3)共同的主链手性中心样式，所述组合物是单个寡核苷酸的基本上纯的制品，因为所述组合物中预定水平的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。

[0653] 在一些实施方案中，共同的碱基序列和长度可以被称为共同的碱基序列。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列的寡核苷酸可以具有相同的核苷修饰样式，例如糖修饰、碱基修饰等。在一些实施方案中，核苷修饰样式可以由位置和修饰的组合表示。在一些实施方案中，主链键联样式包括每个核苷酸间键联的位置和类型(例如，磷酸酯、硫代磷酸酯、取代的硫代磷酸酯等)。寡核苷酸的主链手性中心样式可以通过从5′到3′的键联磷立体化学(Rp/Sp)的组合来指定。如上文所例示，非手性键联的位置可以例如由主链键联样式获得。

[0654] 如本领域普通技术人员所理解的，寡核苷酸的立体无规或外消旋制品是通过核苷酸单体的非对映立体选择性和/或低立体选择性偶联来制备的，通常不使用任何手性助剂、手性修饰试剂和/或手性催化剂。在一些实施方案中，在寡核苷酸的基本上外消旋(或手性不受控制)的制品中，所有或大多数偶联步骤都不是手性控制的，因为没有专门进行偶联步骤以提供增强的立体选择性。寡核苷酸的示例性的基本上外消旋的制品是硫代磷酸酯寡核苷酸的制品，其通过用二硫化四乙基秋兰姆或(TETD)或1,1-二氧化3H-1,2-苯二硫基-3-酮(BDTD)使由常用的亚磷酰胺寡核苷酸合成的亚磷酸三酯硫化(本领域中熟知的方法)来制备。在一些实施方案中，寡核苷酸的基本上外消旋的制品提供了基本上外消旋的寡核苷酸组合物(或手性不受控制的寡核苷酸组合物)。

[0655] 在一些实施方案中，核苷酸单体的至少一个偶联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施方案中，在立体无规或外消旋制品中，至少一个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。

[0656] 在一些实施方案中，手性控制的核苷酸间键联，诸如手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸的核苷酸间键联，具有90:10、91:9、92:8、93:7、94:6、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或更高的非对映立体选择性。

[0657] 如本领域普通技术人员所理解的，在一些实施方案中，可以通过在相同或可比条件下二聚体形成的非对映立体选择性来评估偶联或键联的非对映立体选择性，其中所述二聚体具有相同的5′-和3′-核苷以及核苷酸间键联。

[0658] 在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的手性控制的(和/或立体化学上纯的)寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸通过具有以下来定义：

[0659] 1)共同的碱基序列和长度；

[0660] 2)共同的主链键联样式；和

[0661] 3)共同的主链手性中心样式，所述组合物是单个寡核苷酸的基本上纯的制品，因

为所述组合物中至少约10％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。

[0662] 在一些实施方案中，本公开提供了第一多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，因为相对于相同寡核苷酸的基本上外消旋的制品，所述组合物富含单个寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了第一多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，因为相对于相同寡核苷酸的基本上外消旋的制品，所述组合物富含单个寡核苷酸类型的寡核苷酸，其共享：

[0663] 1)共同的碱基序列和长度；

[0664] 2)共同的主链键联样式；和

[0665] 3)共同的主链手性中心样式。

[0666] 在一些实施方案中，本公开提供了包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸属于特定的寡核苷酸类型，其通过以下来表征：

[0667] 1)共同的碱基序列和长度；

[0668] 2)共同的主链键联样式；和

[0669] 3)共同的主链手性中心样式；

[0670] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[0671] 在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的碱基修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的核苷修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有相同的结构。

[0672] 在一些实施方案中，寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的糖修饰样式。在一些实施方案中，寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的碱基修饰样式。在一些实施方案中，寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的核苷修饰样式。在一些实施方案中，寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[0673] 在一些实施方案中，组合物中至少约20％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约25％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约30％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约35％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约40％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约45％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约50％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约55％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在

一些实施方案中，组合物中至少约60％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约65％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约70％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约75％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约80％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约85％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约90％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约92％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约94％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约95％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中至少约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，组合物中大于约99％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，寡核苷酸的单链RNAi剂的纯度可以表示为组合物中具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸的百分比。

[0674] 在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的核苷修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的糖修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的碱基修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式和共同的核苷修饰样式。在一些实施方案中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式的寡核苷酸是相同的。

[0675] 在一些实施方案中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰样式。在一些实施方案中，共同的碱基序列是寡核苷酸类型的碱基序列。在一些实施方案中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，因为所述组合物含有预定水平的单个寡核苷酸类型的第一多个寡核苷酸，其中寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0676] 1)碱基序列；

[0677] 2)主链键联样式；

[0678] 3)主链手性中心样式；以及

[0679] 4)主链磷修饰样式。

[0680] 如上文所指出并且如本领域所理解的,在一些实施方案中,寡核苷酸的碱基序列可以指寡核苷酸中核苷残基的同一性和/或修饰状态(例如,糖和/或碱基组分,相对于标准天然存在的核苷酸诸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶而言)和/或此类残基的杂交特征(即,与特定互补残基杂交的能力)。

[0681] 在一些实施方案中,特定类型的寡核苷酸是相同的,因为它们具有相同的碱基序列(包括长度)、相同的糖和碱基部分的化学修饰样式、相同的主链键联样式(例如,天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸三酯键联及其组合的样式)、相同的主链手性中心样式(例如,手性核苷酸间键联的立体化学样式(Rp/Sp))以及相同的主链磷修饰样式(例如,核苷酸间磷原子的修饰样式,诸如$-S^-$和式I的$-L-R^1$)。

[0682] 在一些实施方案中,寡核苷酸类型的单链RNAi剂的纯度表示为组合物中属于寡核苷酸类型的寡核苷酸的百分比。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约10%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约50%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约60%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约70%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约80%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单链RNAi剂中至少约90%的寡核苷酸属于相同的寡核苷酸类型。

[0683] 在一些实施方案中,可以通过单链RNAi剂制备过程中每个偶联步骤的立体选择性来控制所述单链RNAi剂的纯度。在一些实施方案中,偶联步骤具有60%的立体选择性(例如,非对映立体选择性)(60%的由偶联步骤形成的新的核苷酸间键联具有预期的立体化学)。在这种偶联步骤之后,可以将形成的所述新的核苷酸间键联称为具有60%的纯度。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少60%、70%、80%或90%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少95%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少96%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少97%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少98%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少99%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少99.5%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有几乎100%的立体选择性。在一些实施方案中,偶联步骤具有几乎100%的立体选择性,因为来自偶联步骤的所有可通过分析方法(例如NMR、HPLC等)检测的产物均具有预期的立体选择性。

[0684] 本公开尤其认识到寡核苷酸结构元件(例如,化学修饰样式、主链键联、主链手性中心和/或主链磷修饰)的组合可以提供令人惊讶地改善的性质,诸如生物活性。

[0685] 在一些实施方案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品是RNAi剂寡核苷酸。

[0686] 在一些实施方案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品具有包含一个或多个修饰的主链键联、碱基和/或糖的寡核苷酸。

[0687] 在一些实施方案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品具有包含至少8个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施方案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品具有包含至少14个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施方

案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品具有包含至少15至25个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施方案中,所提供的手性控制的(和/或立体化学上纯的)制品具有包含至少30、35、40、45、50、55、60、65、70或75个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。

[0688] 在一些实施方案中,所提供的组合物具有包含在糖部分处被修饰的一个或多个残基的寡核苷酸。在一些实施方案中,所提供的组合物具有包含在糖部分的2′位置处被修饰(在本文中称为“2′-修饰”)的一个或多个残基的寡核苷酸。此类修饰的实例在上文和本文中进行了描述,并且包括但不限于2′-OMe、2′-MOE、2′-LNA、2′-F、FRNA、FANA、S-cEt等。在一些实施方案中,所提供的组合物具有包含一个或多个2′-修饰的残基的寡核苷酸。例如,在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个残基,所述残基为2′-O-甲氧基乙基(2′-MOE)-修饰的残基。在一些实施方案中,所提供的组合物具有不包含任何2′-修饰的寡核苷酸。在一些实施方案中,所提供的组合物是不包含任何2′-MOE残基的寡核苷酸。即,在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸不是MOE修饰的。本公开描述了另外的示例性糖修饰。

[0689] 在一些实施方案中,一个或多个是一个。在一些实施方案中,一个或多个是两个。在一些实施方案中,一个或多个是三个。在一些实施方案中,一个或多个是四个。在一些实施方案中,一个或多个是五个。在一些实施方案中,一个或多个是六个。在一些实施方案中,一个或多个是七个。在一些实施方案中,一个或多个是八个。在一些实施方案中,一个或多个是九个。在一些实施方案中,一个或多个是十个。在一些实施方案中,一个或多个是至少一个。在一些实施方案中,一个或多个是至少两个。在一些实施方案中,一个或多个是至少三个。在一些实施方案中,一个或多个是至少四个。在一些实施方案中,一个或多个是至少五个。在一些实施方案中,一个或多个是至少六个。在一些实施方案中,一个或多个是至少七个。在一些实施方案中,一个或多个是至少八个。在一些实施方案中,一个或多个是至少九个。在一些实施方案中,一个或多个是至少十个。

[0690] 在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的5′-核苷酸间键联是修饰的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的5′-核苷酸间键联是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的5′-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的5′-核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的5′-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个5′-核苷酸间键联是修饰的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个5′-核苷酸间键联是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个5′-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个5′-核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个5′-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0691] 在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的3′-核苷酸间键联是修饰的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的3′-核苷酸间键联是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的3′-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的3′-核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的3′-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,与糖部分连接而没有2′-修饰的每个3′-核苷酸间键

联是修饰的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个3′-核苷酸间键联是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个3′-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个3′-核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个3′-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0692] 在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的两种核苷酸间键联都是修饰的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的两种核苷酸间键联都是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的两种核苷酸间键联都是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的两种核苷酸间键联都是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的两种核苷酸间键联都是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个核苷酸间键联是修饰的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个核苷酸间键联是具有式I的结构的键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个核苷酸间键联是取代的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，与糖部分连接而没有2′-修饰的每个核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0693] 在一些实施方案中，没有2′-修饰的糖部分是存在于天然DNA核苷中的糖部分。

[0694] 本领域普通技术人员理解，靶转录物的各个区域可以由所提供的组合物和方法靶向。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含外显子序列。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子和外显子序列。

[0695] 如本领域普通技术人员所理解的，除其他事项之外，所提供的寡核苷酸和组合物可以靶向大量的核酸聚合物。例如，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸和组合物可靶向核酸序列的转录物，其中寡核苷酸的共同碱基序列(例如，寡核苷酸类型的碱基序列)包括或是与所述转录物的序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列是与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与靶标的序列100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括与靶标的序列100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列是与靶标的序列100％互补的序列。

[0696] 在一些实施方案中，如本公开所述，所提供的寡核苷酸和组合物可以提供新的切割样式、更高的切割速率、更高的切割程度、更高的切割选择性等。在一些实施方案中，所提供的组合物可以选择性地抑制(例如，切割)来自靶核酸序列的转录物，所述靶核酸序列在受试者或群体中存在一个或多个相似序列，每个靶标及其相似序列均含有相对于所述相似序列定义所述靶序列的特定的核苷酸特征序列元件。在一些实施方案中，例如，靶序列是基因的野生型等位基因或拷贝，并且相似序列是具有非常相似的碱基序列的序列，例如具有SNP、突变等的序列。

[0697] 在一些实施方案中，相似序列与靶序列具有具有大于60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的序列同源性。在一些实施方案中，靶序列是包含一个或多个突变和/或SNP的核酸序列的致病拷贝，而相似序

列是不致病拷贝(野生型)。在一些实施方案中,靶序列包含突变,其中相似序列是对应的野生型序列。在一些实施方案中,靶序列是突变等位基因,而相似序列是野生型等位基因。在一些实施方案中,靶序列包含与致病等位基因相关联的SNP,而相似序列包含与致病等位基因不相关联的相同SNP。在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列的区域与相似序列的对应区域具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性。在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列的区域在小于5个、小于4个、小于3个、小于2个或仅1个碱基对处与相似序列的对应区域不同。在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列的区域仅在突变位点或SNP位点处与相似序列的对应区域不同。在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列的区域仅在突变位点处与相似序列的对应区域不同。在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列的区域仅在SNP位点处与相似序列的对应区域不同。

[0698] 在一些实施方案中,共同的碱基序列包括或是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中,共同的碱基序列包括与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中,共同的碱基序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中,共同的碱基序列包括或是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中,共同的碱基序列包括与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中,共同的碱基序列是与特征序列元件100%互补的序列。在本文的一些实施方案中,特征序列元件作为非限制性实例是种子区域、种子后区域、或种子区域的一部分、或种子后区域的一部分、或3′-末端二核苷酸。

[0699] 在一些实施方案中,特征序列元件包括或是突变。在一些实施方案中,特征序列元件包括突变。在一些实施方案中,特征序列元件是突变。在一些实施方案中,特征序列元件包括或是点突变。在一些实施方案中,特征序列元件包括点突变。在一些实施方案中,特征序列元件是点突变。在一些实施方案中,特征序列元件包括或是SNP。在一些实施方案中,特征序列元件包括SNP。在一些实施方案中,特征序列元件是SNP。

[0700] 在一些实施方案中,共同的碱基序列与靶序列100%匹配,而不与靶序列的相似序列100%匹配。

[0701] 例如,在一些实施方案中,共同的碱基序列与靶核酸序列的致病拷贝或等位基因中的突变匹配,但不与突变位点处的非致病拷贝或等位基因匹配;在一些其他实施方案中,共同的碱基序列与靶核酸序列的致病等位基因中的SNP匹配,但不与对应位点处的非致病等位基因匹配。

[0702] 本公开尤其认识到碱基序列可能对寡核苷酸性质有影响。在一些实施方案中,当具有碱基序列的寡核苷酸用于例如通过涉及RNA酶H的途径来抑制靶标时,碱基序列可能对靶标的切割样式有影响:例如,具有不同序列的结构上相似(全部为硫代磷酸酯键联、全部立体无规)的寡核苷酸可能具有不同的切割样式。

[0703] 在一些实施方案中,共同的碱基序列是包含SNP的碱基序列。

[0704] 如本领域普通技术人员所理解的,所提供的寡核苷酸组合物和方法具有本领域普通技术人员已知的各种用途。用于评估所提供的组合物及其性质和用途的方法也是本领域普通技术人员众所周知和实践的。示例性性质、用途和/或方法包括但不限于WO/2014/

012081和WO/2015/107425中描述的那些。

[0705] 在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与核酸序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与核酸序列100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与致病核酸序列或疾病相关核酸序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与致病核酸序列100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与致病核酸序列的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将致病核酸序列与非致病核酸序列区分开来。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与致病核酸序列的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将致病核酸序列与非致病核酸序列区分开来。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与疾病相关核酸序列互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与疾病相关核酸序列100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与疾病相关核酸序列的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将疾病相关核酸序列与非疾病相关核酸序列区分开来。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与疾病相关核酸序列的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将疾病相关核酸序列与非疾病相关核酸序列区分开来。

[0706] 在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与基因互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与基因100％互补的序列。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与基因的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将基因与和所述基因共享同源性的相似序列区分开来。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与基因的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将基因与和所述基因共享同源性的相似序列区分开来。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与靶基因的特征序列元件互补的序列，所述特征序列包含在所述基因的其他拷贝中不存在的突变，例如所述基因的野生型拷贝、所述基因的另一个突变拷贝等。在一些实施方案中，共同的碱基序列包括或是与靶基因的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列包含在所述基因的其他拷贝中不存在的突变，例如所述基因的野生型拷贝、所述基因的另一个突变拷贝等。

[0707] 在一些实施方案中，手性核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中，所提供的组合物的单个寡核苷酸中的手性核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构。在一些实施方案中，所提供的组合物的单个寡核苷酸中的手性核苷酸间键联各自独立地是硫代磷酸酯。

[0708] 在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸包含一个或多个修饰的碱基部分。如本领域普通技术人员已知的并且如本公开所述的，可以将各种修饰引入糖和/或部分。例如，在一些实施方案中，修饰是在US9006198、WO2014/012081和WO/2015/107425中描述的修饰，其各自的糖和碱基修饰通过引用并入本文。

[0709] 在一些实施方案中，糖修饰是2′-修饰。常用的2′-修饰包括但不限于2′-OR^1，其中R^1不是氢。在一些实施方案中，修饰是2′-OR，其中R是任选取代的脂族。在一些实施方案中，修饰是2′-OMe。在一些实施方案中，修饰是2′-O-MOE。在一些实施方案中，本公开证明，特定手性纯核苷酸间键联的包含和/或位置可以提供与通过使用修饰的主链键联、碱基和/或糖获得的稳定性改善可比的或更好的稳定性改善。在一些实施方案中，所提供的组合物的所提供的单个寡核苷酸在糖上没有修饰。在一些实施方案中，所提供的组合物的所提供的单

个寡核苷酸在糖的2′-位置上没有修饰(即,在2′-位置处的两个基团是-H/-H或-H/-OH)。在一些实施方案中,所提供的组合物的所提供的单个寡核苷酸不具有任何2′-MOE修饰。

[0710] 在一些实施方案中,2′-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2′-碳与糖部分的另一个碳连接。在一些实施方案中,2′-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2′-碳与糖部分的4′-碳连接。在一些实施方案中,2′-修饰是S-cEt。在一些实施方案中,修饰的糖部分是LNA部分。

[0711] 在一些实施方案中,2′-修饰是-F。在一些实施方案中,2′-修饰是FANA。在一些实施方案中,2′-修饰是FRNA。

[0712] 在一些实施方案中,糖修饰是5′-修饰,例如,R-5′-Me、S-5′-Me等。

[0713] 在一些实施方案中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施方案中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[0714] 在一些实施方案中,糖修饰用另一个环状或非环状部分替代糖部分。此类部分的实例是本领域众所周知的,包括但不限于用于吗啉代(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等中的那些部分。

[0715] 在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约25%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约30%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约35%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约40%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约45%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约50%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约55%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约60%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约65%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约70%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约75%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约80%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约85%的核苷酸间键联呈Sp构型。在一些实施方案中,所提供的组合物中的单个寡核苷酸的至少约90%的核苷酸间键联呈Sp构型。

[0716] 在一些实施方案中,ssRNAi剂是或包含选自由以下组成的组的寡核苷酸:WV-1275、WV-1277、WV-1307、WV-1308、WV-1308、WV-1828、WV-1829、WV-1830、WV-1831、WV-2110、WV-2110、WV-2110、WV-2110、WV-2110、WV-2110、WV-2111、WV-2111、WV-2112、WV-2113、WV-2113、WV-2146、WV-2147、WV-2148、WV-2149、WV-2150、WV-2151、WV-2152、WV-2153、WV-2154、WV-2155、WV-2156、WV-2157、WV-2386、WV-2386、WV-2420、WV-2477、WV-2652、WV-2653、WV-2654、WV-2655、WV-2656、WV-2657、WV-2658、WV-2693、WV-2696、WV-2697、WV-2698、WV-2699、WV-2712、WV-2713、WV-2714、WV-2715、WV-2716、WV-2717、WV-2718、WV-2719、WV-2720、WV-2721、WV-2721、WV-2817、WV-2818、WV-3021、WV-3068、WV-3069、WV-3107、WV-3122、WV-3122、WV-3124至WV-3127、WV-3133至WV-3137、WV-3242、WV-3247、WV-3755、WV-3755至WV-3764、

WV-3756、WV-3757、WV-3758、WV-3759、WV-3760、WV-3761、WV-3762、WV-3763、WV-3764、WV-3981、WV-3981至WV-3985、WV-3982、WV-3983、WV-3984、WV-3985、WV-4007、WV-4007至WV-4011、WV-4008、WV-4009、WV-4010、WV-4011、WV-4012、WV-4012至WV-4017、WV-4013、WV-4014、WV-4015、WV-4016、WV-4017、WV-4018、WV-4019、WV-4020、WV-4021、WV-4022、WV-4023、WV-4024、WV-4025、WV-4026、WV-4027、WV-4028、WV-4029、WV-4030、WV-4031、WV-4032、WV-4033、WV-4034、WV-4035、WV-4036、WV-4037、WV-4038、WV-4039、WV-4040、WV-4041、WV-4042、WV-4043、WV-4044、WV-4045、WV-4046、WV-4047、WV-4048、WV-4049、WV-4050、WV-4051、WV-4052、WV-4053、WV-4054、WV-4055、WV-4056、WV-4057、WV-4058、WV-4059、WV-4060、WV-4061、WV-4062、WV-4063、WV-4064、WV-4065、WV-4075、WV-4098、WV-4161、WV-4264、WV-4264至WV-4267、WV-4265、WV-4266、WV-4267、WV-4268、WV-4268至WV-4277、WV-4269、WV-4270、WV-4271、WV-4272、WV-4273、WV-4274、WV-4275、WV-4276、WV-4277、WV-5288、WV-5289、WV-5289、WV-5290、WV-5291、WV-5292、WV-5293、WV-5294、WV-5295、WV-5296、WV-5297、WV-5298、WV-5299、WV-5300、WV-5301、WV-6214、WV-6215、WV-6411至6430、WV-6431、WV-6431至WV-6438、WV-6439、WV-6763、WV-6764、WV-6764、WV-6765、WV-6766、WV-7316、WV-7462、WV-7462、WV-7463、WV-7464、WV-7465、WV-7465、WV-7466、WV-7466、WV-7467、WV-7468、WV-7468、WV-7469、WV-7521、WV-7522、WV-7523、WV-7524、WV-7525、WV-7526、WV-7527、WV-7528、WV-7540至WV-7544、WV-7542、WV-7542、WV-7635、WV-7636、WV-7637、WV-7638、WV-7639、WV-7640、WV-7641、WV-7642、WV-7643、WV-7644、WV-7645、WV-7646、WV-7647、WV-7648、WV-7649、WV-7650、WV-7672、WV-7673、WV-2111、WV-2113、WV-2114、WV-2148、WV-2149、WV-2152、WV-2153、WV-2156、WV-2157、WV-2387、WV-3069、WV-7523、WV-7524、WV-7525、WV-7526、WV-7527、WV-7528以及图1或本文其他地方所述的任何格式的任何ssRNAi。

[0717] 在一些实施方案中，ssRNAi剂是或包含选自由以下组成的组的寡核苷酸：图1或本文其他地方所述的任何格式的任何ssRNAi。阅读本说明书的本领域技术人员将了解，本公开明确地不排除以下可能性，即本文所述的任何标记为ssRNAi剂的寡核苷酸也或者可选地可以通过另一种机制(例如，作为反义寡核苷酸；通过RNA酶H机制介导敲低；空间位阻翻译；或任何其他生化机制)起作用。

[0718] 在一些实施方案中，反义寡核苷酸(ASO)是或包含选自由以下组成的组的寡核苷酸：WV-1308、WV-1391至WV-1481、WV-1422、WV-1434、WV-1436、WV-1441、WV-1443、WV-1452、WV-1850至WV-1891、WV-1863、WV-1864、WV-1868、WV-1870、WV-1871、WV-1876、WV-1878、WV-1883、WV-1884、WV-1885、WV-1886、WV-1887、WV-2110、WV-2111、WV-2114、WV-2115至WV-2124、WV-2126、WV-2128至WV-2139、WV-2134、WV-2134、WV-2141、WV-2372、WV-2372、WV-2386、WV-2387、WV-2420、WV-2477、WV-2549、WV-2549至WV-2554、WV-2549至WV-2554、WV-2550、WV-2551、WV-2552、WV-2553、WV-2553、WV-2554、WV-2554、WV-2644、WV-2645、WV-2646、WV-2647、WV-2677、WV-2678、WV-2678、WV-2722、WV-2723、WV-2724、WV-2725、WV-2726、WV-2727、WV-3021、WV-3367至WV-3380、WV-3380、WV-3381、WV-3381至WV-3394、WV-3387、WV-3387、WV-3390、WV-3391、WV-3392、WV-3393、WV-3394、WV-3394、WV-3394、WV-3395至WV-3408、WV-3398、WV-3399、WV-3399、WV-3402、WV-3404、WV-3408、WV-3409至WV-3422、WV-3411、WV-3413、WV-3416、WV-3421、WV-3423至WV-3436、WV-3433、WV-3437至WV-3450、WV-3443、WV-3443、WV-3451、WV-3452、WV-3453、WV-3454、WV-3455、WV-3456、WV-3457、WV-3458、

WV-3459、WV-3460、WV-3461、WV-3462、WV-3858至WV-3864、WV-3860至WV-3864、WV-3860至WV-3864、WV-3968、WV-4054、WV-437、WV-6003、WV-6003、WV-6822、WV-6823、WV-6824、WV-6825、WV-692至WV-777、WV-723、WV-737、WV-742、WV-744、WV-753、WV-7778至WV-7793、WV-7794至WV-7816、WV-779至WV-787、WV-7804至WV-7808、WV-7804至WV-7808、WV-7817至WV-7839、WV-7827至WV-7831、WV-7827至WV-7831、WV-7840至WV-7862、WV-7850至WV-7854、WV-7850至WV-7854、WV-788至WV-873、WV-8030、WV-8044、WV-8111、WV-8112、WV-819、WV-833、WV-838、WV-840、WV-849、WV-875至WV-883、WV-993、WV-1868、WV-2134、WV-3367、WV-3368、WV-3369、WV-3370、WV-3371、WV-3372、WV-3373、WV-3374、WV-3375、WV-3376、WV-3377、WV-3378、WV-3379、WV-3380、WV-3387、WV-6825、WV-2111、WV-2113、WV-2114、WV-2148、WV-2149、WV-2152、WV-2153、WV-2156、WV-2157、WV-2387、WV-3069、WV-7523、WV-7524、WV-7525、WV-7526、WV-7527、WV-7528以及图2中所述的任何格式的寡核苷酸。

[0719] 在一些实施方案中，反义寡核苷酸(ASO)是或包含选自由以下组成的组的寡核苷酸：图2所述的任何格式的任何寡核苷酸。阅读本说明书的本领域技术人员将了解，本公开明确地不排除以下可能性，即本文所述的任何标记为反义寡核苷酸(ASO)的寡核苷酸也或可选地可以通过另一种机制(例如，使用RISC作为ssRNAi)起作用；本公开还指出，各种ASO可以通过不同的机制(使用RNA酶H、在空间上阻断翻译或其他转录后过程、改变靶核酸的构象等)起作用。

[0720] 在一些实施方案中，杂交寡核苷酸是或包含选自由以下组成的组的寡核苷酸：WV-2111、WV-2113、WV-2114、WV-2148、WV-2149、WV-2152、WV-2153、WV-2156、WV-2157、WV-2387、WV-3069、WV-7523、WV-7524、WV-7525、WV-7526、WV-7527、WV-7528，以及图1L的格式S40至S42；或图1的格式30-32、66-69或101-103中的任一个的任何寡核苷酸。阅读本说明书的本领域技术人员将了解，本公开明确地不排除以下可能性，即本文所述的任何标记为杂交寡核苷酸的寡核苷酸也或者可选地可以通过另一种机制(例如，作为反义寡核苷酸；通过RNA酶H机制介导敲低；空间位阻翻译；或任何其他生化机制)起作用。

[0721] 手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物

[0722] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是手性控制的。

[0723] 本公开提供了具有高粗纯度和高非对映异构纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，本公开提供了具有高粗纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，本公开提供了具有高非对映异构纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。

[0724] 在一些实施方案中，单链RNAi剂是寡核苷酸类型的基本上纯的制品，因为组合物

中不属于所述寡核苷酸类型的寡核苷酸是所述寡核苷酸类型的制备过程中形成的杂质，在一些情况下，在某些纯化程序之后形成。

[0725] 在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个关于手性键联磷是非对映异构纯的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个具有式I的结构的非对映异构纯的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个关于手性键联磷是非对映异构纯的核苷酸间键联以及一个或多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个具有式I的结构的非对映异构纯的核苷酸间键联以及一个或多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个具有式I-c的结构的非对映异构纯的核苷酸间键联以及一个或多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，此类寡核苷酸是通过使用如本申请中所述的立体选择性寡核苷酸合成来制备以形成预设计的关于手性键联磷是非对映异构纯的核苷酸间键联。以下进一步描述示例性核苷酸间键联，包括具有式I的结构的那些。

[0726] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P修饰。

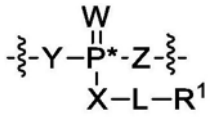
[0727] 核苷酸间键联

[0728] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

[0729] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

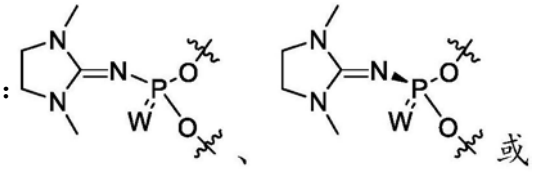
[0730] 核苷酸间键联或未修饰的核苷酸间键联的非限制性实例是磷酸二酯；修饰的核苷酸间键联的非限制性实例包括其中磷酸二酯的一个或多个氧已被作为非限制性实例的硫(如硫代磷酸酯中的硫)、H、烷基或者不是氧的另一个部分或元素替代的那些核苷酸间键联。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接两个糖的部分。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接寡核苷酸主链中的两个糖的部分。本文公开了核苷酸、修饰的核苷酸、核苷酸类似物、核苷酸间键联、修饰的核苷酸间键联、碱基、修饰的碱基和碱基类似物、糖、修饰的糖和糖类似物以及核苷、修饰的核苷和核苷类似物的其他非限制性实例。

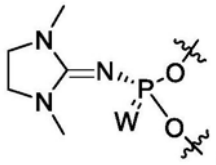
[0731] 在某些实施方案中，核苷酸间键联具有式I的结构：

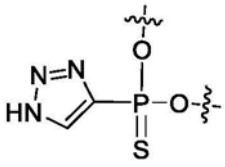
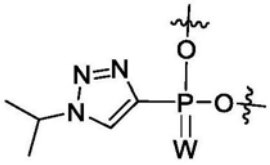
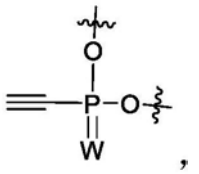
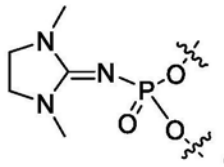
[0732] 

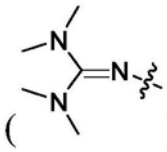
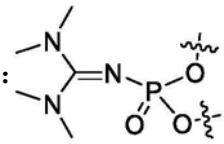
(I)

[0733] 其中每个变量如下文所定义并描述。在一些实施方案中，式I的键联是手性的。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个式I的修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个式I的修饰的核苷酸间键联，并且其中所述寡核苷酸内式I的单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P修饰。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个式I的修饰的核苷酸间键联，并且其中所述寡核苷酸内式I的单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的-X-L-R^1。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个式I的修饰的核苷酸间键联，并且其中所述寡核苷酸内式I的单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的X。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个式I的修饰的核苷酸间键联，并且其中所述寡核苷酸内式I的单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的-L-R^1。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中的寡核苷酸，其具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是手性控制的组合物中属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，并且所述手性控制的寡核苷酸属于所述类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是包含预定水平的多个寡核苷酸的所提供的组合物中的寡核苷酸，所述多个寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式，并且所述手性控制的寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的主链键联样式和共同的主链手性中心样式。

[0734] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是带正电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联(例如，带非负电荷的核苷酸间键联)包含任选取代的三唑基。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联(例如，带非负电荷的核苷酸间键联)包含任选取代的炔基。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含三唑或炔部分。在一些实施方案中，三唑部分，例如三唑基，是任选取代的。在一些实施方案中，三唑部分，例如三唑基，是取代的。在一些实施方案中，三唑部分是未取代的。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含任选取代的环状胍部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包括任选取代的环状胍部分，并具有以下结构： 


其中W是O或S。在一些实施方案中，W是O。在一些实施方案中，W是S。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是立体化学控制的。

[0735] 在一些实施方案中，在所提供的寡核苷酸(例如，DMD寡核苷酸)中包含三唑部分(例如，任选取代的三唑基)的核苷酸间键联具有以下结构：  。在一些实施方案中，包含三唑部分的核苷酸间键联具有下式：  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，包含炔部分(例如，任选取代的炔基)的核苷酸间键联具有下式：  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，核苷酸间键联包含环状胍部分。在一些实施方案中，包含环状胍部分的核苷酸间键联具有以下结构：  。在一些实施方案中，包含环状胍部分的中性核苷酸间键联或核苷酸间键联是立体化学控制的。

[0736] 在一些实施方案中，DMD寡核苷酸包含脂质部分。在一些实施方案中，核苷酸间键联包含Tmg基团  。在一些实施方案中，核苷酸间键联包含Tmg基团并具有以下结构：  (“Tmg核苷酸间键联”)。在一些实施方案中，中性核苷酸间键联包括PNA和PMO的核苷酸间键联以及Tmg核苷酸间键联。

[0737] 在一些实施方案中，本公开提供了一种包含特定寡核苷酸类型的多个寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸类型通过以下来定义：

[0738] 1)碱基序列；

[0739] 2)主链键联样式；

[0740] 3)主链手性中心样式；以及

[0741] 4)主链磷修饰样式，

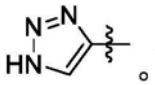
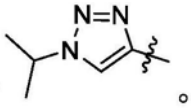
[0742] 其中：

[0743] 所述多个寡核苷酸包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个手性控制的核苷酸间键联；并且

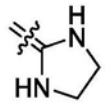
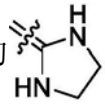
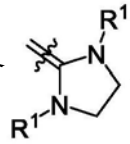
[0744] 所述多个寡核苷酸包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个带非负电荷的核苷酸间键联。

[0745] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有以下结构：式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等或其盐形式。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I的结构或其盐形式。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构或其盐形式。

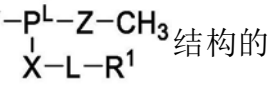
[0746] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是带正电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有以下结构：式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等或其盐形式。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基或杂芳基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基或杂芳基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，这种杂环基或杂芳基具有5元环。在一些实施方案中，这种杂环基或杂芳基具有6元环。

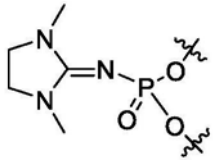
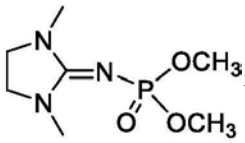
[0747] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的5-20元杂芳基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的5-20元杂芳基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选取代的5-6元杂芳基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选取代的5元杂芳基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，杂芳基直接键合到键联磷。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含任选取代的三唑基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含未取代的三唑基，例如  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含取代的三唑基，例如  。

[0748] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的5-20元杂环基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选取代的5-20元杂环基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选取代的5-6元杂环基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选取代的5元杂环基，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，至少两个杂原子是氮。在一些实施方案中，杂环基直接键合到键联磷。在一些实施方案中，当杂环基是通过其=N-直接键合到键联磷的胍部分的一部分时，杂环基通过接头(例如，=N-)键合到键联磷。在一些实施方

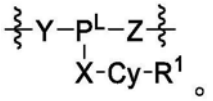
案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含任选取代的  基团。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含取代的  基团。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含  基团。在一些实施方案中，R^1各自独立地是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^1各自独立地是甲基。

[0749] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联，例如非带负电荷的核苷酸间键联，包含三唑或炔部分，它们中的每一个都是任选取代的。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含未取代的三唑部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含取代的三唑部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含烷基部分。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含任选取代的炔基。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含未取代的炔基。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联包含取代的炔基。在一些实施方案中，炔基直接键合到键联磷。

[0750] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含不同类型的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个修饰(非天然)的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个硫代磷酸酯。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联和至少一个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联、至少一个天然磷酸酯键联和至少一个非带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联不带负电荷，因为在给定pH下在水性溶液中小于50％、40％、40％、30％、20％、10％、5％或1％的核苷酸间键联以带负电荷的盐形式存在。在一些实施方案中，pH为约pH 7.4。在一些实施方案中，pH为约4-9。在一些实施方案中，百分比为小于10％。在一些实施方案中，百分比为小于5％。在一些实施方案中，百分比为小于1％。在一些实施方案中，核苷酸间键联是带非负电荷的核苷酸间键联，因为核苷酸间键联的中性形式在水中具有不超过约1、2、3、4、5、6或7的无pKa值(no pKa)。在一些实施方案中，无pKa值为7或更小。在一些实施方案中，无pKa值为6或更小。在一些实施方案中，无pKa值为5或更小。在一些实施方案中，无pKa值为4或更小。在一些实施方案中，无pKa值为3或更小。在一些实施方案中，无pKa值为2或更小。在一些实施方案中，无pKa值为1或更小。在一些实施方案中，核苷酸间键联的中性形式的pKa可以由具有CH_3-核苷酸间键联-CH_3结构的化合物的中性形式的pKa表示。例如，具有式I的结构的核苷酸间键联的中性形式的pKa可以由具有  结构的化合物的中性形式

的pKa表示，  的pKa可以由pKa  表示。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是带正电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含胍部分。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含杂芳基碱基部分。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含炔基部分。

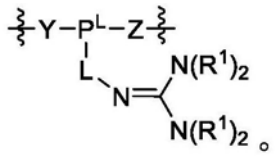
[0751] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有以下结构：式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等或其盐形式(不带负电荷的)。在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如带非负电荷的核苷酸间键联，具有式I-n-1的结构或其盐形式：

[0752]  。

I-n-1

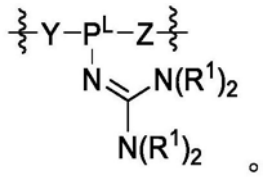
[0753] 在一些实施方案中，X是共价键，并且-X-Cy-R^1是-Cy-R^1。在一些实施方案中，-Cy-是选自以下的任选取代的二价基团：具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，-Cy-是具有1-10个杂原子的任选取代的二价5-20元杂芳基环。在一些实施方案中，-Cy-R^1是具有1-10个杂原子的任选取代的5-20元杂芳基环，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，-Cy-R^1是具有1-4个杂原子的任选取代的5元杂芳基环，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，-Cy-R^1是具有1-4个杂原子的任选取代的6元杂芳基环，其中至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，-Cy-R^1是任选取代的三唑基。

[0754] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如带非负电荷的核苷酸间键联，具有式I-n-2的结构或其盐形式：

[0755]  。

I-n-2

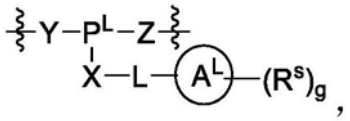
[0756] 在一些实施方案中，R^1是R′。在一些实施方案中，L是共价键。在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如带非负电荷的核苷酸间键联，具有式I-n-3的结构或其盐形式：

[0757]  。

I-n-3

[0758] 在一些实施方案中，不同氮原子上的两个R′一起形成所述的环。在一些实施方案中，所形成的环是5元的。在一些实施方案中，所形成的环是6元的。在一些实施方案中，所形成的环是取代的。在一些实施方案中，在一起形成环的两个R′基团各自独立地是R。在一些实施方案中，未一起形成环的两个R′基团各自独立地是氢或任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，未一起形成环的两个R′基团各自独立地是氢或任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，未一起形成环的两个R′基团是相同的。在一些实施方案中，未一起形成环的两个R′基团是不同的。在一些实施方案中，它们都是$-CH_3$。

[0759] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II的结构或其盐形式：

[0760]  ，

II

[0761] 或其盐形式，其中：

[0762] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$；

[0763] W是O、N(-L-R^5)、S或Se；

[0764] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^5)-或L；

[0765] 环A^L是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[0766] R^s各自独立地是-H、卤素、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R′、-L-Si(R)$_3$、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-R′、-O-L-Si(R)$_3$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[0767] g是0-20；

[0768] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、具有1-5个杂原子的二价C_1-C_6杂脂族基团、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个CH或碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[0769] -Cy-各自独立地是选自以下的任选取代的二价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、

具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[0770] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的三价或四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[0771] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-$S(O)_2$R；

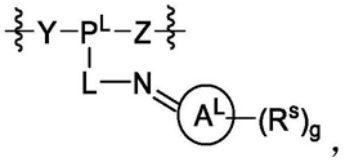
[0772] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

[0773] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者，

[0774] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[0775] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

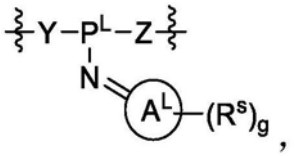
[0776] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-a-1的结构或其盐形式：

[0777] 

[0778] **II-a-1**

[0779] 或其盐形式。

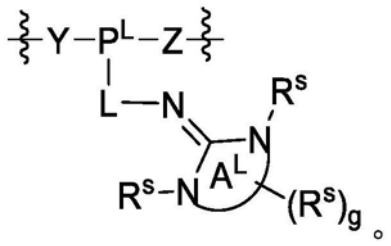
[0780] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-a-2的结构或其盐形式：

[0781] 

II-a-2

[0782] 或其盐形式。

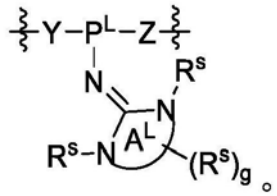
[0783] 在一些实施方案中，A^L通过碳原子键合到-N＝或L。在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II或II-a-1、II-a-2的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-b-1的结构或其盐形式：

[0784] 

II-b-1

[0785] 在一些实施方案中，式II-a-1或II-a-2的结构可以被称为式II-a的结构。在一些实施方案中，式II-b-1或II-b-2的结构可以被称为式II-b的结构。在一些实施方案中，式II-c-1或II-c-2的结构可以被称为式II-c的结构。在一些实施方案中，式II-d-1或II-d-2的结构可以被称为式II-d的结构。

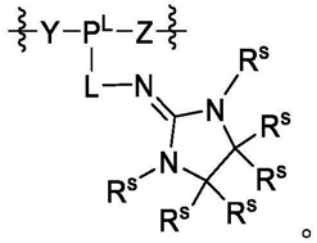
[0786] 在一些实施方案中，A^L通过碳原子键合到-N＝或L。在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II或II-a-1、II-a-2的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-b-2的结构或其盐形式：

[0787] 

II-b-2

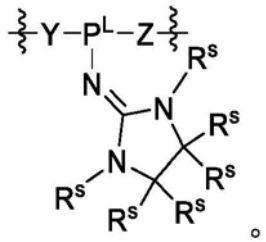
[0788] 在一些实施方案中，环A^L是具有0-10个杂原子(除了式II-b的两个氮原子之外)任选取代的3-20元单环。在一些实施方案中，环A^L是任选取代的5元单环饱和环。

[0789] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II、II-a或II-b的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-c-1的结构或其盐形式：

[0790] 

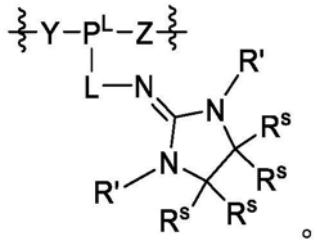
II-c-1

[0791] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II、II-a或II-b的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-c-2的结构或其盐形式：

[0792] 

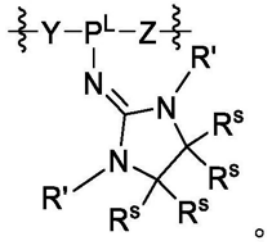
II-c-2

[0793] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II、II-a、II-b或II-c的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-d-1的结构或其盐形式：

[0794] 

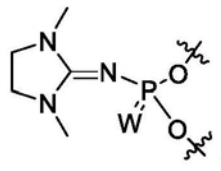
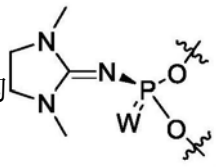
II-d-1

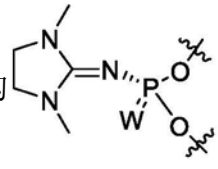
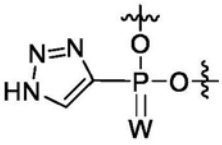
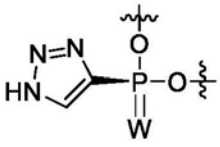
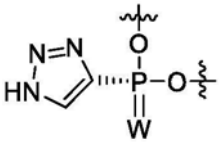
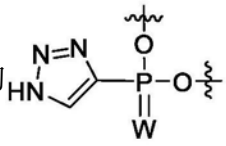
[0795] 在一些实施方案中，核苷酸间键联，例如式II、II-a、II-b或II-c的带非负电荷的核苷酸间键联，具有式II-d-2的结构或其盐形式：

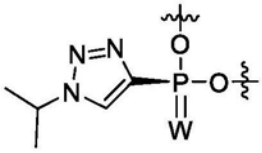
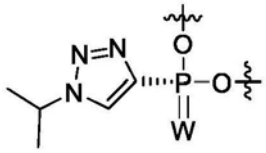
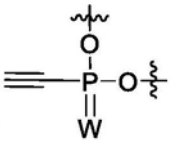
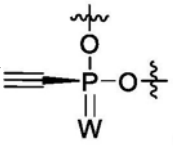
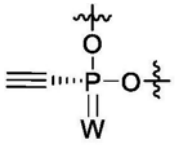
[0796] 

II-d-2

[0797] 在一些实施方案中，R′各自独立地是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R′各自独立地是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R′各自独立地是$-CH_3$。在一些实施方案中，每个R^s是-H。

[0798] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，

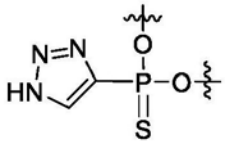
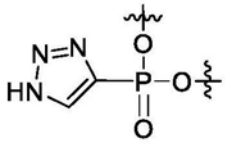
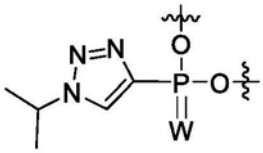
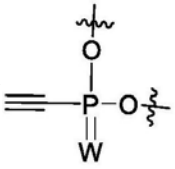
带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。

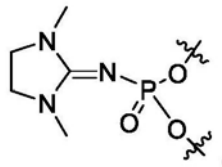
在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，W是O。在一些实施方案中，W是S。

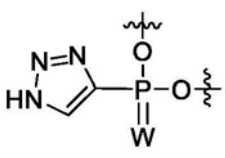
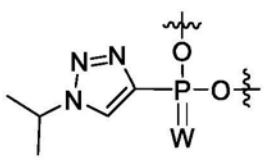
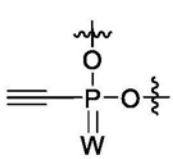
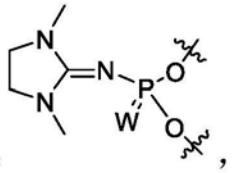
[0799] 在一些实施方案中，L^P各自独立地具有以下结构：式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2或其盐形式。

[0800] 在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个中性核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有以下结构：式I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、

II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2或其盐形式。

[0801] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含任选取代的三唑基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含取代的三唑基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联包含任选取代的炔基。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联具有结构  ，其中W是O或S。

[0802] 在一些实施方案中，本公开提供了包含核苷酸间键联(例如，带非负电荷的核苷酸间键联)的寡核苷酸，所述核苷酸间键联包含环状胍部分。在一些实施方案中，核苷酸间键联包含环状胍部分并且具有以下结构：  。在一些实施方案中，包含环状胍的核苷酸间键联(例如，带非负电荷的核苷酸间键联)是立体化学控制的。

[0803] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联或中性核苷酸间键联是或包含选自以下的结构：  、  、  或  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，中性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，包含具有环状胍部分的修饰的核苷酸间键联的核酸或寡核苷酸是siRNA、双链siRNA、单链siRNA、间隔聚体、跳跃聚体、嵌段聚体、反义寡核苷酸、微小RNA拮抗剂、微小RNA、前微小RNA、反义微小RNA、超级微小RNA、核酶、U1衔接头、RNA活化剂、RNAi剂、诱饵寡核苷酸、成三链体寡核苷酸、适体或佐剂。

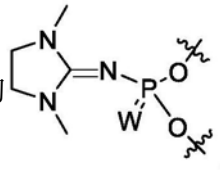
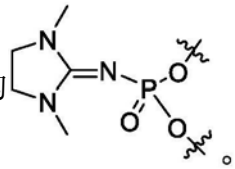
[0804] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和手性控制的核苷酸间键联，其是

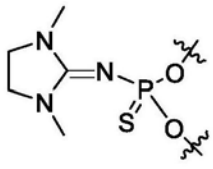
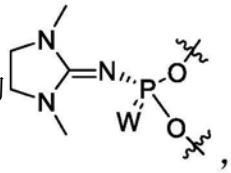
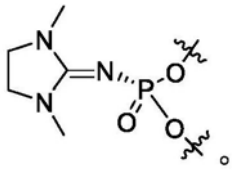
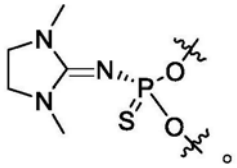
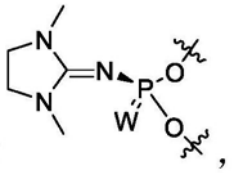
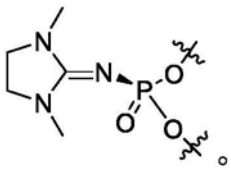
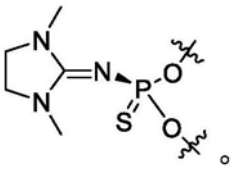
Rp或Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸，其包含一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联和一个或多个硫代磷酸酯核苷酸间键，其中寡核苷酸中的硫代磷酸酯核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种寡核苷酸，其包含一个或多个中性核苷酸间键联和一个或多个硫代磷酸酯核苷酸间键，其中寡核苷酸中的硫代磷酸酯核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个手性控制的硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0805] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出中性核苷酸间键联可以比硫代磷酸酯核苷酸间键联(PS)更疏水，后者比磷酸二酯键联(天然磷酸酯键联，PO)更疏水。通常，与PS或PO不同，中性核苷酸间键联携带较少的电荷。不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出将一个或多个中性核苷酸间键联掺入寡核苷酸中可以增加寡核苷酸被细胞吸收和/或从内体逃逸的能力。不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，掺入一个或多个中性核苷酸间键联可以用于调节寡核苷酸与其靶核酸之间的解链温度。

[0806] 不希望受到任何特定理论的束缚，本公开指出将一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联(例如，中性核苷酸间键联)掺入寡核苷酸中可能能够增加所述寡核苷酸介导诸如外显子跳跃或基因敲低等功能的能力。在一些实施方案中，能够介导核酸或由此编码的产物的水平的敲低的寡核苷酸包含一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，能够介导靶基因表达的敲低的寡核苷酸包含一个或多个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，能够介导靶基因表达的敲低的寡核苷酸包含一个或多个中性核苷酸间键联。

[0807] 在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联不是手性控制的。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的，并且其键联磷是Rp。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的，并且其键联磷是Sp。

[0808] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个中性核苷酸间键联。在一些实施方案中，带非负电荷的核苷酸间键联和/或中性核苷酸间键联各自任选且独立地是手性控制的。在一些实施方案中，寡核苷酸中的带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸中的中性核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性

核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  ，其中W是O或S。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，至少一个带非负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有结构  。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含至少一个其中其键联磷呈Rp构型的带非负电荷的核苷酸间键联，以及至少一个其中其键联磷呈Sp构型的带非负电荷的核苷酸间键联。

[0809] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P修饰，并且所述寡核苷酸具有由下式表示的结构：

[0810] $[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$

[0811] 其中：

[0812] R^{B}各自独立地表示在键联磷处具有R构型的核苷酸单元的嵌段；

[0813] S^{B}各自独立地表示在键联磷处具有S构型的核苷酸单元的嵌段；

[0814] n1-ny各自是零或整数，其中要求至少一个奇数n和至少一个偶数n必须是非零以

使寡核苷酸包括至少两个相对于彼此具有不同立体化学的个别核苷酸间键联;并且

[0815] 其中n1-ny的总和在2与200之间,并且在一些实施方案中,在选自由2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更大组成的组的下限与选自由5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190和200组成的组的上限之间,其中所述上限大于所述下限。

[0816] 在一些所述实施方案中,n各自具有相同值;在一些实施方案中,偶数n各自与其他偶数n各自具有相同值;在一些实施方案中,奇数n各自与其他奇数n各自具有相同值;在一些实施方案中,至少两个偶数n彼此具有不同值;在一些实施方案中,至少两个奇数n彼此具有不同值。

[0817] 在一些实施方案中,至少两个邻近n彼此相等,使得所提供的寡核苷酸包括具有相等长度的S立体化学键联和R立体化学键联的邻近嵌段。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包括具有相等长度的S和R立体化学键联的重复嵌段。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包括S和R立体化学键联的重复嵌段,其中至少两个此类嵌段具有彼此不同的长度;在一些此类实施方案中,S立体化学嵌段各自具有相同长度,并且具有与各R立体化学长度不同的长度,所述各R立体化学长度可任选地具有彼此相同的长度。

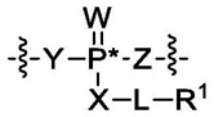
[0818] 在一些实施方案中,至少两个跳跃邻近的n彼此相等,使得所提供的寡核苷酸包括至少两个具有第一立体化学的键联嵌段,其在长度方面彼此相等并且由具有另一立体化学的键联嵌段分隔,所述分隔嵌段可具有与所述具有第一立体化学的嵌段相同的长度或不同的长度。

[0819] 在一些实施方案中,与所提供的寡核苷酸的末端处的键联嵌段相关联的n具有相同长度。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸具有键联立体化学相同的末端嵌段。在一些此类实施方案中,末端嵌段由具有另一键联立体化学的中间嵌段彼此分隔。

[0820] 在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体跳跃聚体。在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是间隔聚体。

[0821] 在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸具有任何上述样式,并且还包含P修饰样式。例如,在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体跳跃聚体和P修饰跳跃聚体。例如,在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体嵌段聚体和P修饰交替聚体。例如,在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是立体交替聚体和P修饰嵌段聚体。

[0822] 在一些实施方案中,所提供的式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]的寡核苷酸是手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个独立地具有式I结构的修饰的核苷酸间键联:

[0823] 

(I)

[0824] 其中：

[0825] P*是对称的磷原子或者Rp或Sp的不对称磷原子；

[0826] W是O、S或Se；

[0827] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[0828] L是共价键或者任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[0829] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[0830] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或者：

[0831] 两个R′及其居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[0832] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选取代的二价环；

[0833] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团；并且

[0834]  各自独立地表示与核苷的连接。

[0835] 在一些实施方案中，L是共价键或任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[0836] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[0837] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或者：

[0838] 同一氮上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环，或者

[0839] 同一碳上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基

环；

[0840] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选取代的二价环；

[0841] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团；并且

[0842]  各自独立地表示与核苷的连接。

[0843] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸三酯键联。本文还描述了此类修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[0844] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少五个硫代磷酸三酯键联。本文还描述了此类修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[0845] 在一些实施方案中，硫代磷酸三酯键联包含例如用于控制反应的立体选择性的手性助剂。在一些实施方案中，硫代磷酸三酯键联不包含手性助剂。在一些实施方案中，有意维持硫代磷酸三酯键联指导向受试者施用，和/或在向受试者施用过程中有意维持硫代磷酸三酯键联。

[0846] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸连接到固体支撑体。在一些实施方案中，从固体支撑体中切割手性控制的寡核苷酸。

[0847] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[0848] 在一些实施方案中，本公开提供了组合物(例如，手性控制的寡核苷酸组合物)，其包含多种所提供的寡核苷酸或由多种所提供的寡核苷酸组成。在一些实施方案中，所有此类所提供的寡核苷酸都具有相同类型，即所有都具有相同碱基序列、主链键联样式(即核苷酸间键联类型样式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、主链手性中心样式(即键联磷立体化学样式(Rp/Sp))和主链磷修饰样式(例如，本文公开的式I中的“-XLR^1”基团样式)。在一些实施方案中，所有相同类型的寡核苷酸是相同的。然而，在许多实施方案中，所提供的组合物通常包含预定相对量的多种寡核苷酸类型。

[0849] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含主链键联样式。在一些实施方案中，主

链键联样式是或包含以下任一项的序列:000、0000、00000、0000000、0000000、00000000、000000000、0000000000、0X0X、0X0X、0XX0、X00X、XX00XX、X0X0X0XX、0X0X0X00、XXX、XXXX、XXXXX、XXXXXX、XXXXXXX、XXXXXXXX、XXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、00000000000000000、000000000000000000、000000000000000000、000000000000000000、000000000000000000000、X0X0X0X000X00XXXXX0、X0X0X0X0X0X0000000XX、X0X0X0X0X0X0000000XX、X0X0X0X0X0X0000000XXX、X0X0X0X0X0X0000000XX、X0X0X0X0X0X0000XX、X0X0X0X0X0X0XXXXXX、X0X0X0X0X0X0XXXXXXX0、X0X0X0X0X0X0XXXXXXX、X0X0X0X0X0X0XXXXXXXXXX0、X0X0X0X0X0X0XXXXXXXXXXXX、XX0X0X0X000X00XXXXX0、XX0X0X0X0X0X0000000XX、XX0X0X0X0X0X0000000XXX、XX0X0X0X0X0X0000000XX、XX0X0X0X0X0X0000XX、XX0X0X0X0X0X0XXXXXX、XX0X0X0X0X0X0XXXXXX0、XX0X0X0X0X0X0XXXXXXX、XX0X0X0X0X0X0XXXXXXXXX0、XX0X0X0X0X0X0XXXXXXXXXXX、XX0X0XXX000X00XXXXX0、XX0X0XXX0X0X0000000XX、XX0X0XXX0X0X0000000XX、XX0X0XXX0X0X0000000XXX、XX0X0XXX0X0X0000000XX、XX0X0XXX0X0X0000XX、XX0X0XXX0X0X0XXXXXX、XX0X0XXX0X0X0XXXXXX0、XX0X0XXX0X0X0XXXXXXX、XX0X0XXX0X0X0XXXXXXXXX0、XX0X0XXX0X0X0XXXXXXXXXXX、XX0X0XXX0XXX0000000XX、XX0X0XXX0XXX0000000XXX、XX0X0XXX0XXX0000000XX、XX0X0XXX0XXX0000XX、XX0X0XXX0XXX0XXXXXX、XX0X0XXX0XXX0XXXXXX0、XX0X0XXX0XXX0XXXXXXX、XX0X0XXX0XXX0XXXXXXXXX0、XX0X0XXX0XXX0XXXXXXXXXXX、XX0X0XXXX00X00XXXXX0、XX0X0XXXXX0X0000000XX、XX0X0XXXXX0X0000000XXX、XX0X0XXXXX0X0000000XX、XX0X0XXXXX0X0000XX、XX0X0XXXXX0X0XXXXXX、XX0X0XXXXX0X0XXXXXX0、XX0X0XXXXX0X0XXXXXXX、XX0X0XXXXX0X0XXXXXXXXX0、XX0XXX0X000X00XXXXX0、XX0XXX0X0X0X0000000XX、XX0XXX0X0X0X0000000XXX、XX0XXX0X0X0X0000000XX、XX0XXX0X0X0X0000XX、XX0XXX0X0X0X0XXXXXX、XX0XXX0X0X0X0XXXXXX0、XX0XXX0X0X0X0XXXXXXX、XX0XXX0X0X0X0XXXXXXXXX0、XX0XXX0X0X0X0XXXXXXXXXXX、XX0XXX0XXX00X00XXXXX0、XX0XXX0XXX0X0000000XX、XX0XXX0XXX0X0000000XXX、XX0XXX0XXX0X0000000XX、XX0XXX0XXX0X0000XX、XX0XXX0XXX0X0XXXXXX、XX0XXX0XXX0X0XXXXXX0、XX0XXX0XXX0X0XXXXXXX、XX0XXX0XXX0X0XXXXXXXXX0、XX0XXX0XXX0X0XXXXXXXXXXX、XX0XXXXX000X00XXXXX0、XX0XXXXX0X0X0000000XX、XX0XXXXX0X0X0000000XXX、XX0XXXXX0X0X0000000XX、XX0XXXXX0X0X0000XX、XX0XXXXX0X0X0XXXXXX、XX0XXXXX0X0X0XXXXXX0、XX0XXXXX0X0X0XXXXXXX、XX0XXXXX0X0X0XXXXXXXXX0、XX0XXXXX0X0X0XXXXXXXXXXX、XXX0X0X0X000X00XXXXX0、XXX0X0X0X0X0X0000000XX、XXX0X0X0X0X0X0000000XX、XXX0X0X0X0X0X0000000XXX、XXX0X0X0X0X0X0000000XX、XXX0X0X0X0X0X0000XX、

XXXOXOXOXOXOXOXXXXXX、XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXO、XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXX、XXXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXO、XXXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXOOOXOOXXXXXO、XXXXOXOXOXOXOOOOOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOOOOOXXX、XXXXOXOXOXOXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOXOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOXXXXXX、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXO、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXX、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXOXXXOOOOOOOOXX、XXXXOXOXOXXXOOOOOOXX、XXXXOXOXOXXXOOOOOXXX、XXXXOXOXOXXXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXOXXXOXOOOOXX、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXX、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXXO、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXXX、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXXOOXOOXXXXXO、XXXXOXOXXOOXOOXXXXXO、XXXXOXOXXXOXOOOOOOOOXX、XXXXOXOXXXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXOXOOOOOXXX、XXXXOXOXXXOXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXOXOXOOOOXX、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXX、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXXO、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXXX、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXXXXXOOOOOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOOOOOXXX、XXXXOXOXXXXXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOXOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOXXXXXXX、XXXXOXOXXXXXOXXXXXXXO、XXXXOXOXXXXXOXXXXXXXX、XXXXOXOXXXXXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXOXXXXXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXXXOOOXOOXXXXXO、XXXXOXXXOOOXOOXXXXXO、XXXXOXXXOXOXXOOOOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOXXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXXOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXXOXXXXXX、XXXXOXXXOXOXXXOXXXXXXO、XXXXOXXXOXOXXXOXXXXXXX、XXXXOXXXOXOXXXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXXXOXOXXXOXXXXXXXXXXX、XXXXXXOXOOOXOOXXXXXO、XXXXXXOXOOOXOOXXXXXO、XXXXXXOXOXOXOOOOOOOOXX、XXXXXXOXOXOXOOOOOOXX、XXXXXXOXOXOXOOOOOXXX、XXXXXXOXOXOXOXOOOOOOXX、XXXXXXOXOXOXOXOOOOXX、XXXXXXOXOXOXOXXXXXX、XXXXXXOXOXOXOXXXXXXO、XXXXXXOXOXOXOXXXXXXX、XXXXXXOXOXOXOXXXXXXXXXXO、XXXXXXOXOXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXXXOXOXXXOOOOOOOOXX、XXXXXXOXOXXXOOOOOOXX、XXXXXXOXOXXXOXOOOOOOXX、XXXXXXOXOXXXOXOOOOXX、XXXXXXOXOXXXOXXXXXX、XXXXXXOXOXXXOXXXXXXO、XXXXXXOXOXXXOXXXXXXX、XXXXXXOXOXXXOXXXXXXXXXXO、XXXXXXOXOXXXOXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX或XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX，其中O表示磷酸二酯，并且X表示不是磷酸二酯的核苷酸间键联或修饰的核苷酸间键联；在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯；在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性控制的；在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联是手性控制的硫代磷酸酯。

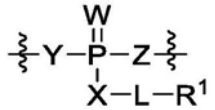
[0850] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低

的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。在一些实施方案中，结合ASPGR的部分是例如GalNAc部分，是本文所述或本领域已知的任何GalNAc或者其变体或修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列、糖、碱基(核碱基)或其部分；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分等；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；附加化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc等；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[0851] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯键联。

[0852] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸三酯键联。本文还描述了此类修饰的核苷酸间磷键联的实例。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个硫代磷酸三酯键联。

[0853] 在一些实施方案中，本公开提供了包含一个或多个修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸，所述修饰的核苷酸间键联独立地具有式I的结构：

[0854] 

式I，

[0855] W是O、S或Se；

[0856] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[0857] L是共价键或者任选取代的直链或支链C_1-C_{10}脂族，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6脂族部分、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-B(R′)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[0858] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[0859] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或者：

[0860] 两个或多个R′及其居间原子一起形成选自芳基、碳环基、杂环基和杂芳基的任选取代的C_3-C_{14}基团；

[0861] -Cy-是选自亚苯基、C_3-C_{14}亚碳环基、C_{10}-C_{14}亚芳基、C_5-C_{14}亚杂芳基和C_3-C_{14}亚杂环基的任选取代的二价环；并且

[0862] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_{20}脂族、C_3-C_{20}碳环基、C_6-C_{20}芳基、C_5-C_{20}杂芳基和C_3-C_{20}杂环基的任选取代的基团；

[0863] 在式I的一些实施方案中，T^{LD}中的P是P*。在一些实施方案中，P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp。在一些实施方案中，P*是Rp。在其他实施方案中，P*是Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个式I的核苷酸间键联，其中P*各自独立地是Rp或Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个式I的核苷酸间键联，其中P*各自是Rp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个式I的核苷酸间键联，其中P*各自是Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中P*是Rp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中P*是Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个其中P*是Rp的式I的核苷酸间键联，以及至少一个其中P*是Sp的式I的核苷酸间键联。

[0864] 在式I的一些实施方案中，W是O、S或Se。在一些实施方案中，W是O。在一些实施方案中，W是S。在一些实施方案中，W是Se在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中W是O。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中W是S。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中W是Se。

[0865] 在式I的一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中W是O。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中W是S。

[0866] 在一些实施方案中，R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。

[0867] 在一些实施方案中，R是氢。在一些实施方案中，R是选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。

[0868] 在一些实施方案中，R是任选取代的C_1-C_6脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的直链或支链己基。在一些实施方案中，R是任选取代的直链或支链戊基。在一些实施方案中，R是任选取代的直链或支链丁基。在一些实施方案中，R是任选取代的直链或支链丙基。在一些实施方案中，R是任选取代的乙基。在一些实施方案中，R是任选取代的甲基。

[0869] 在一些实施方案中，R是任选取代的苯基。在一些实施方案中，R是取代的苯基。在一些实施方案中，R是苯基。

[0870] 在一些实施方案中，R是任选取代的碳环基。在一些实施方案中，R是任选取代的C_3-C_{10}碳环基。在一些实施方案中，R是任选取代的单环碳环基。在一些实施方案中，R是任选

取代的环庚基。在一些实施方案中,R是任选取代的环己基。在一些实施方案中,R是任选取代的环戊基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丁基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丙基。在一些实施方案中,R是任选取代的双环碳环基。

[0871] 在一些实施方案中,R是任选取代的芳基。在一些实施方案中,R是任选取代的双环芳基环。

[0872] 在一些实施方案中,R是任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[0873] 在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元单环杂芳基环。

[0874] 在一些实施方案中,R是具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R选自吡咯基、呋喃基和噻吩基。

[0875] 在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个氮原子以及选自硫和氧的另一杂原子的任选取代的5元杂芳基环。示例性R基团包括任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[0876] 在一些实施方案中,R是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个氮的任选取代的6元杂芳基环。示例性R基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[0877] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噁唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的吲唑基。在某些实施方案中,R是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[0878] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的异喹啉基。根据一个方面,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是喹唑啉或喹喔啉。

[0879] 在一些实施方案中,R是任选取代的杂环基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。

[0880] 在一些实施方案中,R是任选取代的杂环基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个氧原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。

[0881] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和杂环。

[0882] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

[0883] 在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是任选取代的吲哚啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的异吲哚啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的1,2,3,4-四氢喹啉。在一些实施方案中,R是任选取代的1,2,3,4-四氢异喹啉。

[0884] 在一些实施方案中,R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R,或者:同一氮上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环,或者同一碳上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[0885] 在一些实施方案中,R′是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R,其中R如上所定义并如本文所述。

[0886] 在一些实施方案中,R′是-R,其中R如上文和本文中所定义和描述。在一些实施方案中,R′是氢。

[0887] 在一些实施方案中,R′是-C(O)R,其中R如上所定义并如本文所述。在一些实施方

案中，R′是-CO_2R，其中R如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R′是-SO_2R，其中R如上所定义并如本文所述。

[0888] 在一些实施方案中，同一氮上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环。在一些实施方案中，同一碳上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[0889] 在一些实施方案中，-Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选取代的二价环。

[0890] 在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚苯基。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚碳环基。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚芳基。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚杂芳基。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚杂环基。

[0891] 在一些实施方案中，X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L，其中L和R^1各自是独立地如上文和本文中所定义和描述。

[0892] 在一些实施方案中，X是-O-。在一些实施方案中，X是-S-。在一些实施方案中，X是-O-或-S-。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中X是-O-。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I的核苷酸间键联，其中X是-S-。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个其中X是-O-的式I的核苷酸间键联，以及至少一个其中X是-S-的式I的核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个其中X是-O-的式I的核苷酸间键联，以及至少一个其中X是-S-的式I的核苷酸间键联，以及至少一个其中L是任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基的式I的核苷酸间键联，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[0893] 在一些实施方案中，X是-N(-L-R^1)-。在一些实施方案中，X是-N(R^1)-。在一些实施方案中，X是-N(R′)-。在一些实施方案中，X是-N(R)-。在一些实施方案中，X是-NH-。

[0894] 在一些实施方案中，X是L。在一些实施方案中，X是共价键。在一些实施方案中，X是任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中，X是任选取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施方案中，X是亚甲基。

[0895] 在一些实施方案中，Y是-O-。在一些实施方案中，Y是-S-。

[0896] 在一些实施方案中，Y是-N(-L-R^1)-。在一些实施方案中，Y是-N(R^1)-。在一些实施方案中，Y是-N(R′)-。在一些实施方案中，Y是-N(R)-。在一些实施方案中，Y是-NH-。

[0897] 在一些实施方案中，Y是L。在一些实施方案中，Y是共价键。在一些实施方案中，Y是任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C

(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中，Y是任选取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施方案中，Y是亚甲基。在一些实施方案中，Y是L，其中L的至少一个亚甲基单元任选地被-O-、-S-或-N(R′)-替代，其中Y通过-O-、-S-或-N(R′)-连接到P^L。在一些实施方案中，Y是L，其中L是-L^3-G-。在一些实施方案中，G键合到P^L。在一些实施方案中，G是-O-。在一些实施方案中，G是-S-。在一些实施方案中，G是-N(R′)-。

[0898] 在一些实施方案中，Z是-O-。在一些实施方案中，Z是-S-。

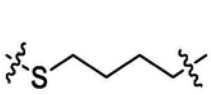
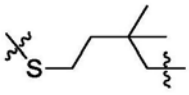
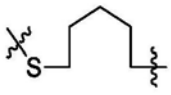
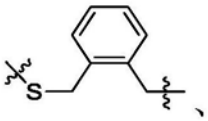
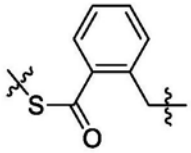
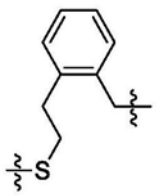
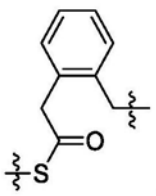
[0899] 在一些实施方案中，Z是-N(-L-R^1)-。在一些实施方案中，Z是-N(R^1)-。在一些实施方案中，Z是-N(R′)-。在一些实施方案中，Z是-N(R)-。在一些实施方案中，Z是-NH-。

[0900] 在一些实施方案中，Z是L。在一些实施方案中，Z是共价键。在一些实施方案中，Z是任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中，Z是任选取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施方案中，Z是亚甲基。在一些实施方案中，Z是L，其中L的至少一个亚甲基单元任选地被-O-、-S-或-N(R′)-替代，其中Z通过-O-、-S-或-N(R′)-连接到P^L。在一些实施方案中，Z是L，其中L是-L^3-G-。在一些实施方案中，G键合到P^L。在一些实施方案中，G是-O-。在一些实施方案中，G是-S-。在一些实施方案中，G是-N(R′)-。

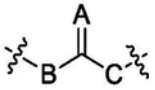
[0901] 在一些实施方案中，L是共价键或任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[0902] 在一些实施方案中，L是共价键。在一些实施方案中，L是任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[0903] 在一些实施方案中，L具有结构-L^1-V-，其中：

[0904] L^1是选自以下的任选取代的基团：  、  、  、  、  、  、  、  、  、C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、亚

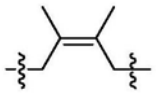
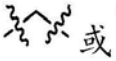
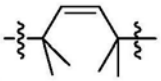
碳环基、亚芳基、C_1-C_6亚杂烷基、亚杂环基和亚杂芳基；

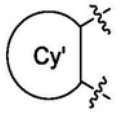
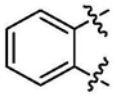
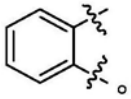
[0905] V选自-O-、-S-、-NR′-、$C(R')_2$、-S-S-、-B-S-S-C-、  以及选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6亚烷基、亚芳基、C_1-C_6亚杂烷基、亚杂环基和亚杂芳基；

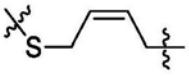
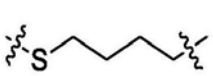
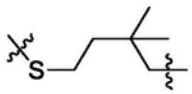
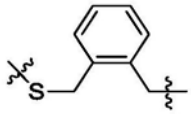
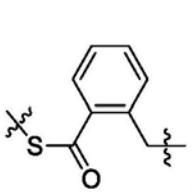
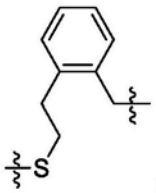
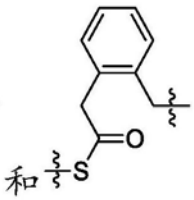
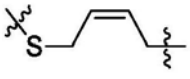
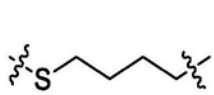
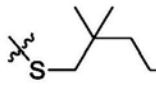
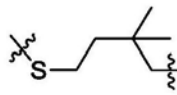
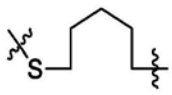
[0906] A是＝O、＝S、＝NR′或＝$C(R')_2$；

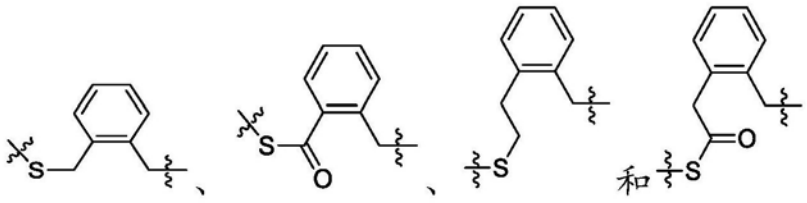
[0907] B和C各自独立地是-O-、-S-、-NR′-、-$C(R')_2$-或选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6亚烷基、亚碳环基、亚芳基、亚杂环基和亚杂芳基；并且

[0908] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0909] 在一些实施方案中，L是  、  、  、  、  、  或  。

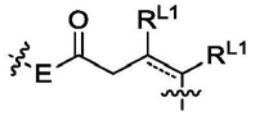
[0910] 在一些实施方案中，L^1是  ，其中环Cy′是任选取代的亚芳基、亚碳环基、亚杂芳基或亚杂环基。在一些实施方案中，L^1是任选取代的  。在一些实施方案中，L^1是  。

[0911] 在一些实施方案中，L^1连接到X。在一些实施方案中，L^1是选自以下的任选取代的基团：  、  、  、  、  、  、  、  、  和，并且硫原子连接到V。在一些实施方案中，L^1是选自以下的任选取代的基团：  、  、  、  、  、



并且碳原子连接到X。

[0912] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[0913] 

,

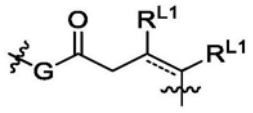
[0914] 其中:

[0915] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-;

[0916] ┈┈是单键或双键;

[0917] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂芳基或杂环;并且R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0918] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[0919] 

,

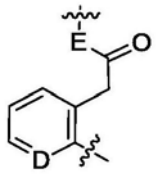
[0920] 其中:

[0921] G是-O-、-S-或-NR′;

[0922] ┈┈是单键或双键;并且

[0923] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[0924] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[0925] 

,

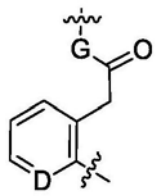
[0926] 其中:

[0927] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-;

[0928] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或=C(CF_3)-;并且

[0929] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0930] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[0931] 

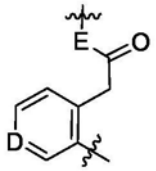
,

[0932] 其中：

[0933] G是-O-、-S-或-NR′；

[0934] D是＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或＝C(CF_3)-。

[0935] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0936] 

，

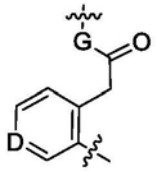
[0937] 其中：

[0938] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[0939] D是＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或＝C(CF_3)-；并且

[0940] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0941] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0942] 

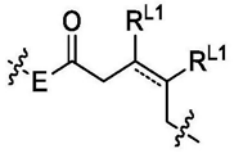
，

[0943] 其中：

[0944] G是-O-、-S-或-NR′；

[0945] D是＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或＝C(CF_3)-。

[0946] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0947] 

，

[0948] 其中：

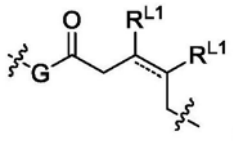
[0949] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[0950] ┈┈是单键或双键；

[0951] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环；

[0952] 并且R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0953] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0954] 

，

[0955] 其中：

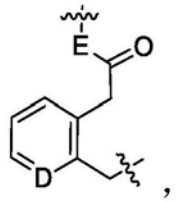
[0956] G是-O-、-S-或-NR′；

[0957] ═══是单键或双键；

[0958] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环；

[0959] 并且R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0960] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0961] 

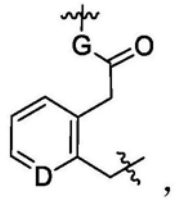
[0962] 其中：

[0963] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[0964] D是═N-、═C(F)-、═C(Cl)-、═C(Br)-、═C(I)-、═C(CN)-、═C(NO_2)-、═C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或═C(CF_3)-；并且

[0965] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0966] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0967] 

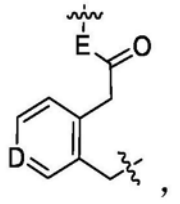
[0968] 其中：

[0969] G是-O-、-S-或-NR′；

[0970] D是═N-、═C(F)-、═C(Cl)-、═C(Br)-、═C(I)-、═C(CN)-、═C(NO_2)-、═C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或═C(CF_3)-；并且

[0971] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0972] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0973] 

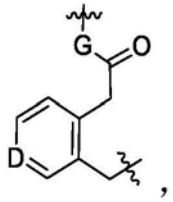
[0974] 其中：

[0975] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[0976] D是═N-、═C(F)-、═C(Cl)-、═C(Br)-、═C(I)-、═C(CN)-、═C(NO_2)-、═C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或═C(CF_3)-；并且

[0977] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0978] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0979] 

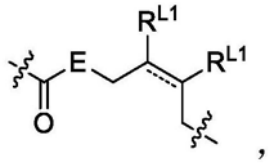
[0980] 其中：

[0981] G是-O-、-S-或-NR′；

[0982] D是＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或＝C(CF_3)-；并且

[0983] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0984] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0985] 

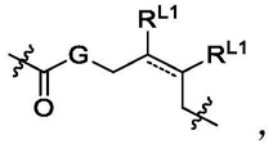
[0986] 其中：

[0987] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[0988] ┈┈是单键或双键；

[0989] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环；并且R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0990] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0991] 

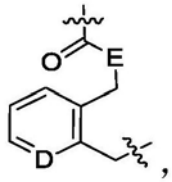
[0992] 其中：

[0993] G是-O-、-S-或-NR′；

[0994] ┈┈是单键或双键；

[0995] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环；并且R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[0996] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[0997] 

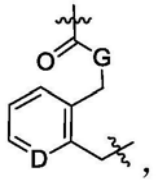
[0998] 其中：

[0999] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-；

[1000] D是＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或＝C(CF_3)-；并且

[1001] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1002] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1003] 

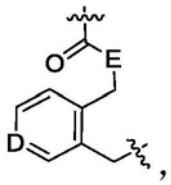
[1004] 其中:

[1005] G是-O-、-S-或-NR′;

[1006] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或=C(CF_3)-;并且

[1007] R′如上所定义并如本文所述。

[1008] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1009] 

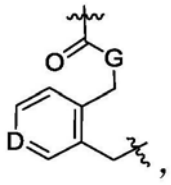
[1010] 其中:

[1011] E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-;

[1012] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或=C(CF_3)-;并且

[1013] R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1014] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1015] 

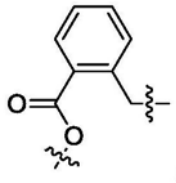
[1016] 其中:

[1017] G是-O-、-S-或-NR′;

[1018] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族))-或=C(CF_3)-;并且

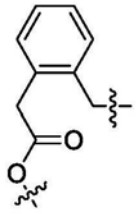
[1019] R′如上所定义并如本文所述。

[1020] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1021] 

[1022] 其中苯基环是任选取代的。在一些实施方案中,苯基环是未取代的。在一些实施方案中,苯基环是取代的。

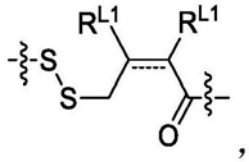
[1023] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1024] 

，

[1025] 其中苯基环是任选取代的。在一些实施方案中，苯基环是未取代的。在一些实施方案中，苯基环是取代的。

[1026] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[1027] 

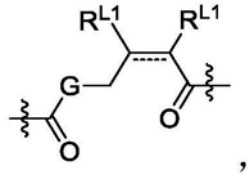
，

[1028] 其中：

[1029] ═══是单键或双键；并且

[1030] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[1031] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[1032] 

，

[1033] 其中：

[1034] G是-O-、-S-或-NR′；

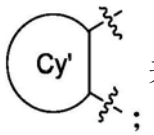
[1035] ═══是单键或双键；并且

[1036] 两个R^{L1}与它们所结合的两个碳原子一起形成任选取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[1037] 在一些实施方案中，E是-O-、-S-、-NR′-或-C(R′)$_2$-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，E是-O-、-S-或-NR′-。在一些实施方案中，E是-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中，E是-O-。在一些实施方案中，E是-S-。在一些实施方案中，E是-NH-。

[1038] 在一些实施方案中，G是-O-、-S-或-NR′-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，G是-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中，G是-O-。在一些实施方案中，G是-S-。在一些实施方案中，G是-NH-。

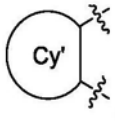
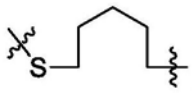
[1039] 在一些实施方案中，L是-L^3-G-，其中：

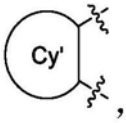
[1040] L^3是任选取代的C_1-C_5亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：-O-、-S-，-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或 

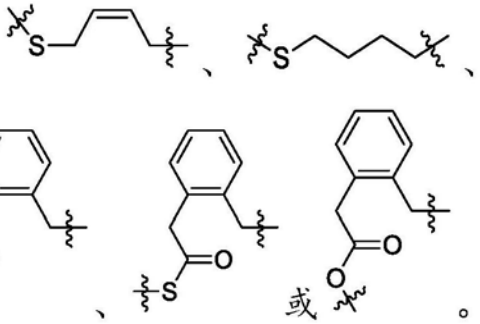
并且；

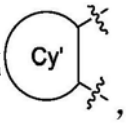
[1041] 其中G、R′和环Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。

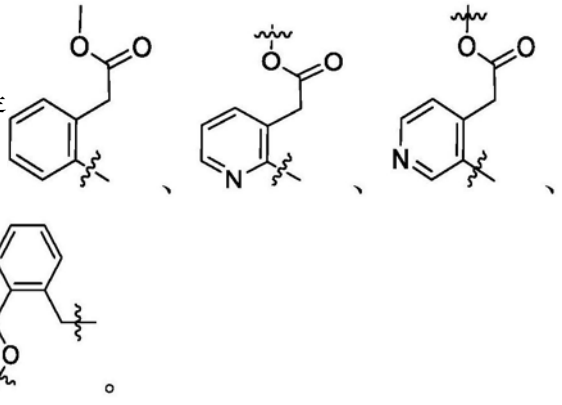
[1042] 在一些实施方案中，L是-L^3-S-，其中L^3如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是-L^3-O-，其中L^3如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是-L^3-N(R′)-，其中L^3和R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是-L^3-NH-，其中L^3和R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

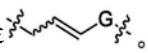
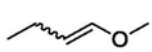
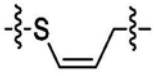
[1043] 在一些实施方案中，L^3是任选取代的C_5亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  ，并且R′和环Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L^3是任选取代的C_5亚烷基。在一些实施方案中，-L^3-G-是  。

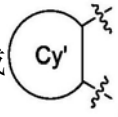
[1044] 在一些实施方案中，L^3是任选取代的C_4亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  ，并且R′和Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。

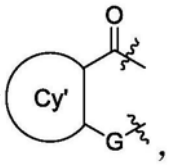
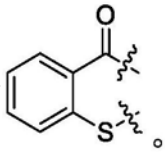
[1045] 在一些实施方案中，-L^3-G-是  。

[1046] 在一些实施方案中，L^3是任选取代的C_3亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  ，并且R′和Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。

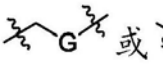
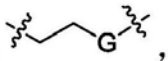
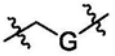
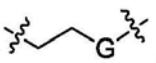
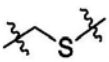
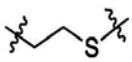
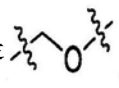
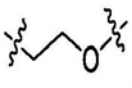
[1047] 在一些实施方案中，-L^3-G-是  。

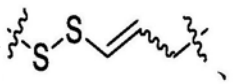
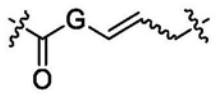
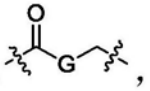
[1048] 在一些实施方案中，L是  。在一些实施方案中，L是  或  。在一些实施方案中，L是  或  。

[1049] 在一些实施方案中，L^3是任选取代的C_2亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  ，并且R′和Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1050] 在一些实施方案中，-L^3-G-是  ，其中G和Cy′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是  。

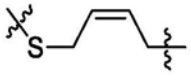
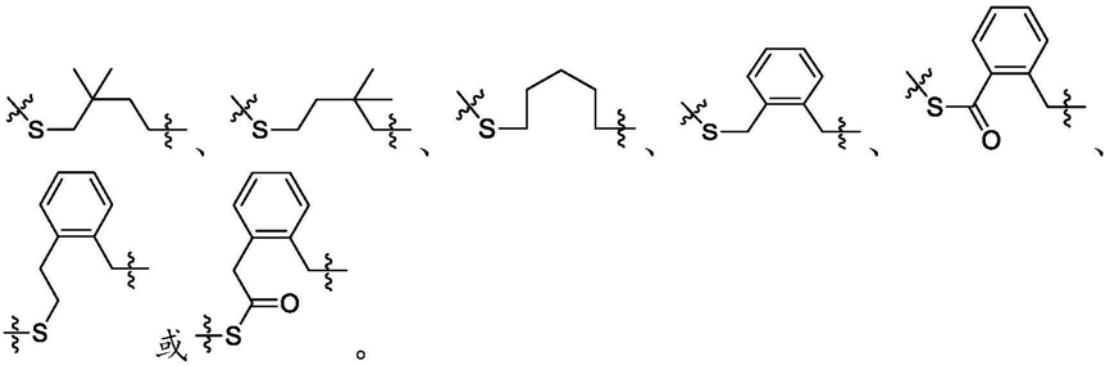
[1051] 在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是任选取代的C_1-C_2亚烷基；并且G如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是任选取代的C_1-C_2亚烷基；G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是任选取代的亚甲基；G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是亚甲基；G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是任选取代的-$(CH_2)_2$-；G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是-L^4-G-，其中L^4是-$(CH_2)_2$-；G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。

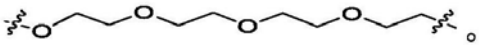
[1052] 在一些实施方案中，L是  或  ，其中G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是  ，其中G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是  ，其中G如上所定义并如本文所述，并且G连接到R^1。在一些实施方案中，L是  或  ，其中硫原子连接到R^1。在一些实施方案中，L是  或  ，其中氧原子连接到R^1。

[1053] 在一些实施方案中，L是  、  或  ，其中G如上所定义并如本文所述。

[1054] 在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的直链或支链C_1-C_9亚烷基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷

基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R′和-Cy-各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烯基。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烷基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。在一些实施方案中，在一些实施方案中，R^{L3}是任选取代的-S-(C_1-C_6亚烯基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-CO-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-、或-S-CO-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-。

[1055] 在一些实施方案中，L是  、  、  。

[1056] 在一些实施方案中，L是  。在一些实施方案中，L是  。在一些实施方案中，  。

[1057] 在一些实施方案中，上文和本文所述的L实施方案中的硫原子连接到X。在一些实施方案中，上文和本文所述的L实施方案中的硫原子连接到R^1。

[1058] 在一些实施方案中，R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1059] 在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是卤素。在一些实施方案中，R^1是-F。在一些实施方案中，R^1是-Cl。在一些实施方案中，R^1是-Br。在一些实施方案中，R^1是-

I。

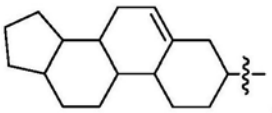
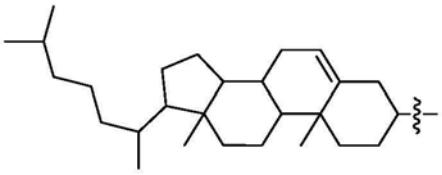
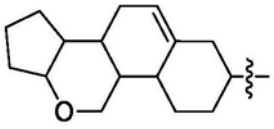
[1060] 在一些实施方案中，R^1是R，其中R如上所定义并如本文所述。

[1061] 在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是选自C_1-C_{50}脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。

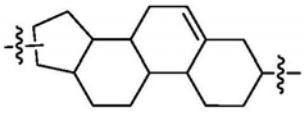
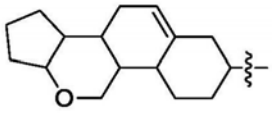
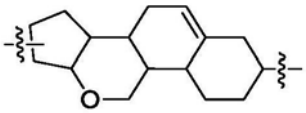
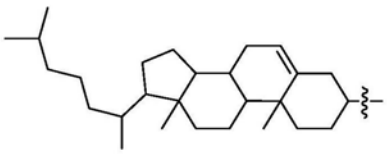
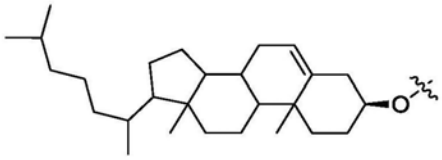
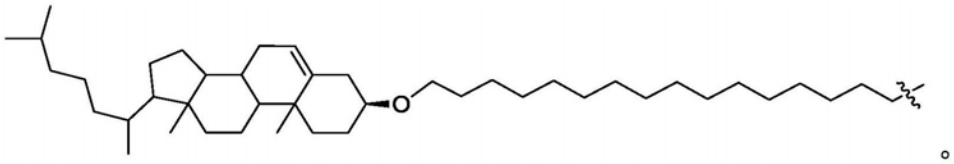
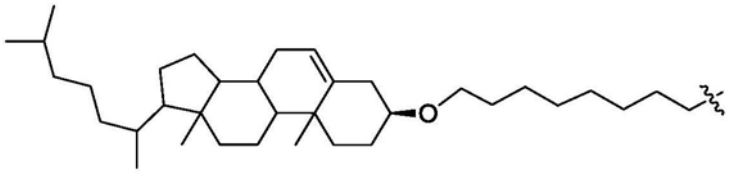
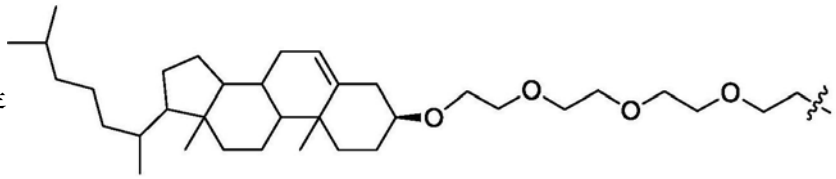
[1062] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_6脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链己基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链戊基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链丁基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链丙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的乙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的甲基。

[1063] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯基。在一些实施方案中，R^1是取代的苯基。在一些实施方案中，R^1是苯基。

[1064] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_3-C_{10}碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的单环碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环庚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环己基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环戊基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环丁基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环丙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的双环碳环基。

[1065] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}多环烃。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}多环烃，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的  。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是任选取代的  。

[1066] 在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取代的多环烃部分的任选取代的C_1-C_{50}脂族。在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取代的多环烃部分的任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取

代的  、  、  或  的任选取代的C_1-C_{50}脂族。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。

[1067] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的芳基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的双环芳基环。

[1068] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[1069] 在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元单环杂芳基环。

[1070] 在一些实施方案中，R^1是具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1选自吡咯基、呋喃基和噻吩基。

[1071] 在一些实施方案中，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个氮原子以及选自硫和氧的另一杂原子的任选取代的5元杂芳基环。示例性R^1基团包括任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1072] 在一些实施方案中，R^1是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有2个氮原子的

任选取代的6元杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个氮的任选取代的6元杂芳基环。示例性R^1基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1073] 在某些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲哚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施方案中，R1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的氮杂吲哚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯并噁唑基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲唑基。在某些实施方案中，R^1是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1074] 在某些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的异喹啉基。根据一个方面，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是喹唑啉或喹喔啉。

[1075] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂环基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。

[1076] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂环基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有2个氧原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。

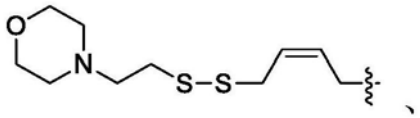
[1077] 在某些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中，R^1是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑

烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和杂环。

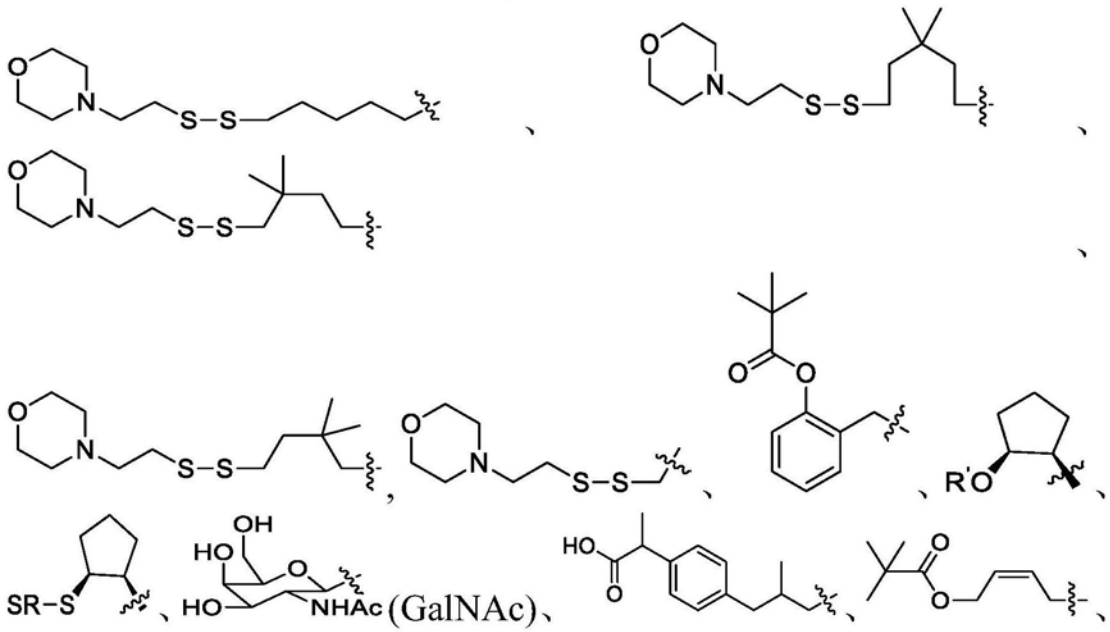
[1078] 在某些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中，R^1是任选取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

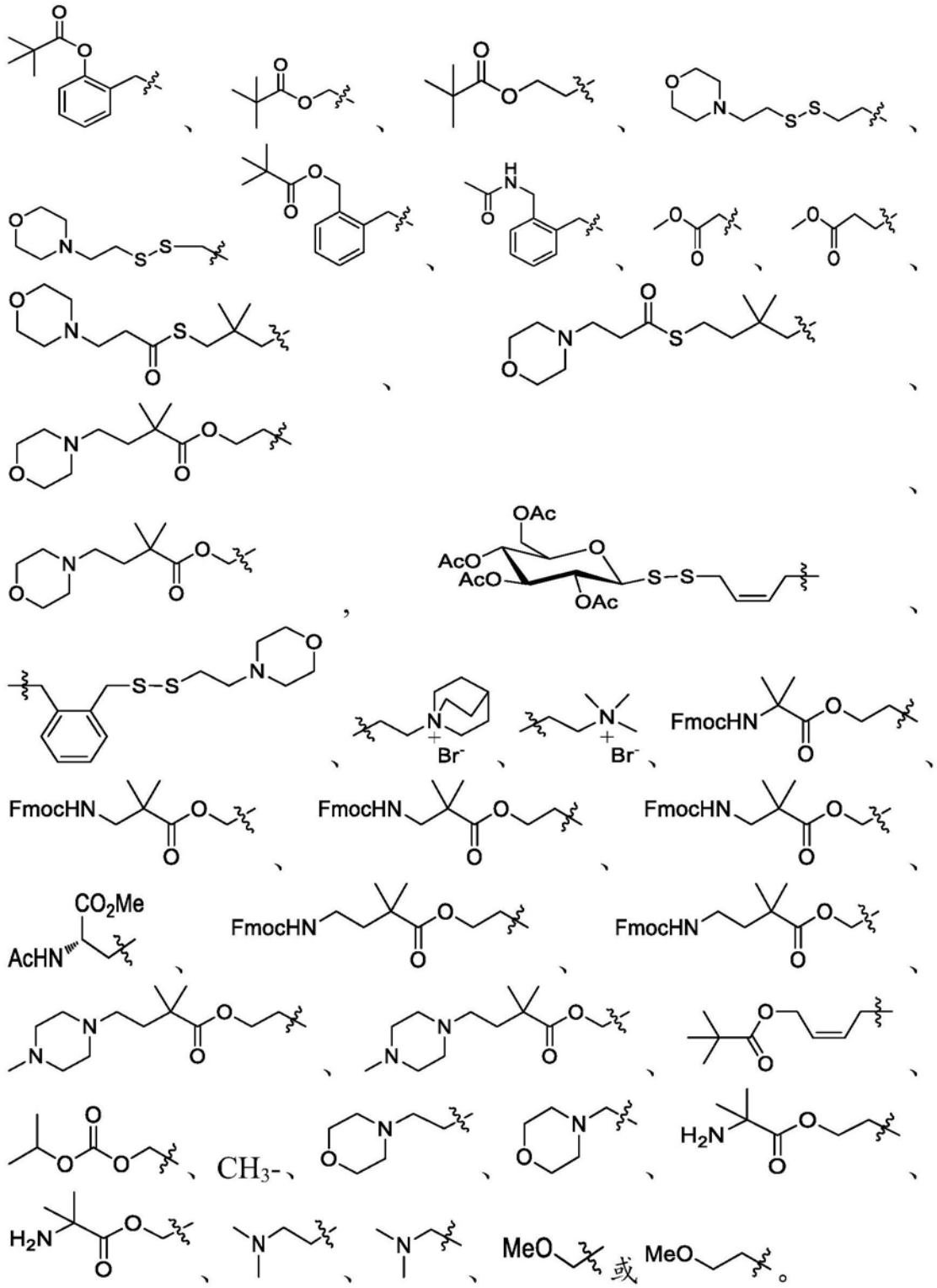
[1079] 在一些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲哚啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的异吲哚啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的1,2,3,4-四氢喹啉。在一些实施方案中，R^1是任选取代的1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1080] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替代：任选地-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选地-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

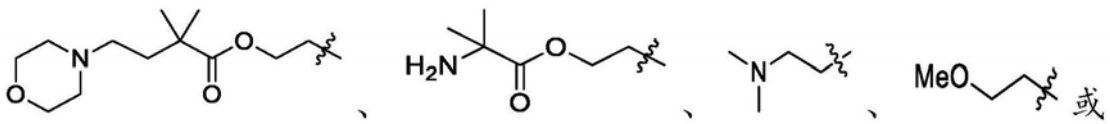
[1081] 在一些实施方案中，R^1是 

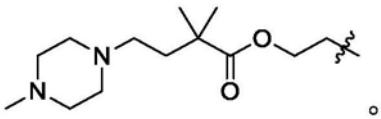
、


O
N
S–S
R'O
SR–S
HO
OH
NHAc
(GalNAc)

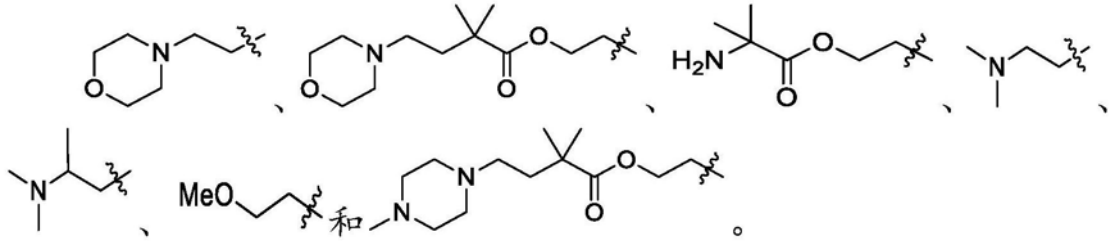


[1082] 在一些实施方案中，R^1是CH_3-、

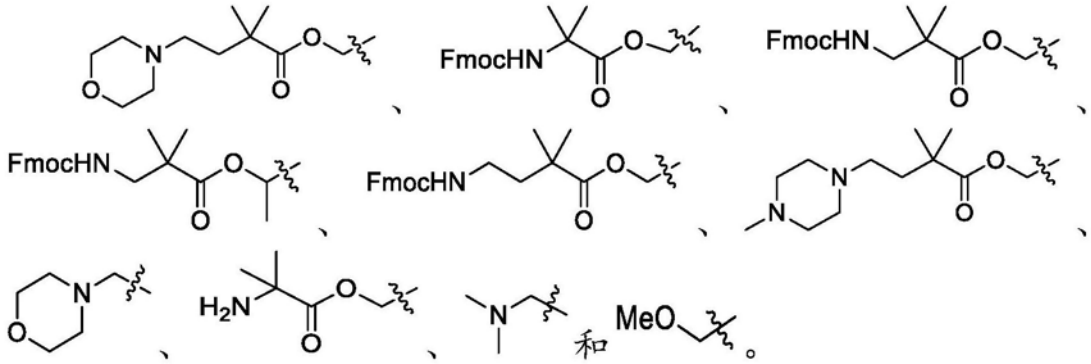




[1083] 在一些实施方案中，R^1包含连接到L的末端任选取代的-$(CH_2)_2$-部分。此类R^1基团的实例如下所示：

[1084] 

[1085] 在一些实施方案中，R^1包含连接到L的末端任选取代的-(CH_2)-部分。此类R^1基团的实例如下所示：

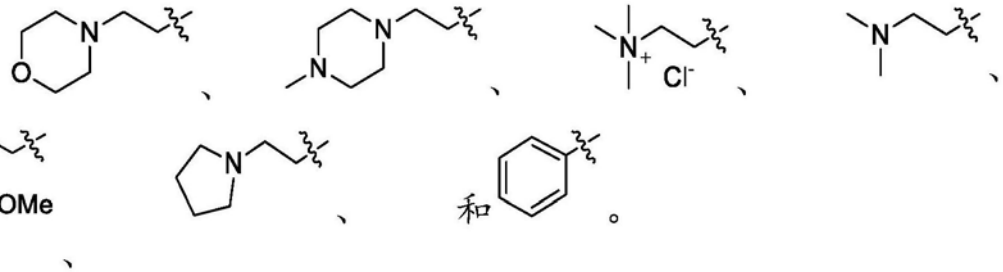
[1086] 

[1087] 在一些实施方案中，R^1是-S-R^{L2}，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R′和-Cy-各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是-S-R^{L2}，其中硫原子与L基团中的硫原子连接。

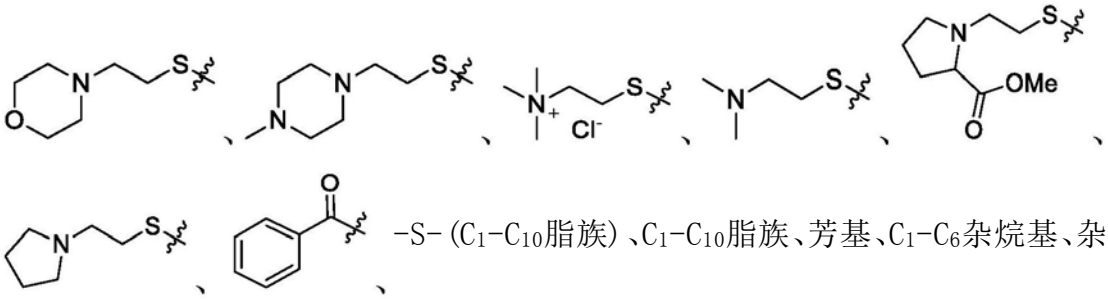
[1088] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R′和-Cy-各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的G连接。在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的硫原子连接。

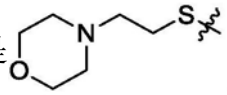
[1089] 在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9烷基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9烯基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9炔基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取

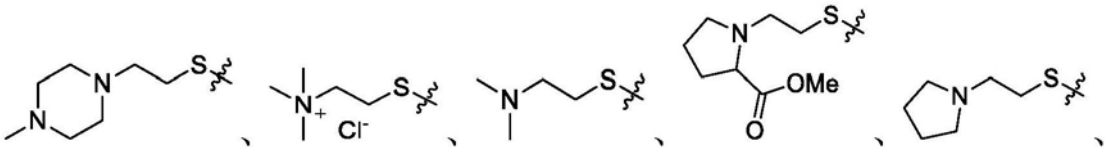
代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚杂环基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚芳基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚杂芳基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的C_3-C_{10}亚碳环基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中两个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中两个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。以下描绘示例性R^{L2}基团：

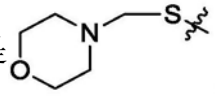
[1090] 

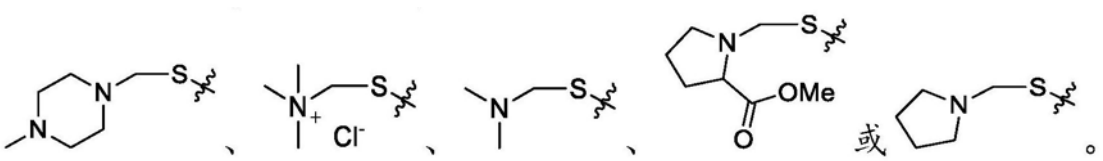
[1091] 在一些实施方案中，R^1是氢或选自以下的任选取代的基团：



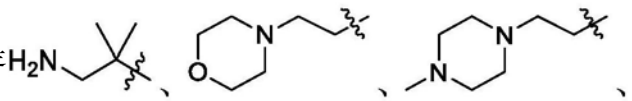
-S-(C_1-C_{10}脂族)、C_1-C_{10}脂族、芳基、C_1-C_6杂烷基、杂芳基和杂环基。在一些实施方案中，R^1是 

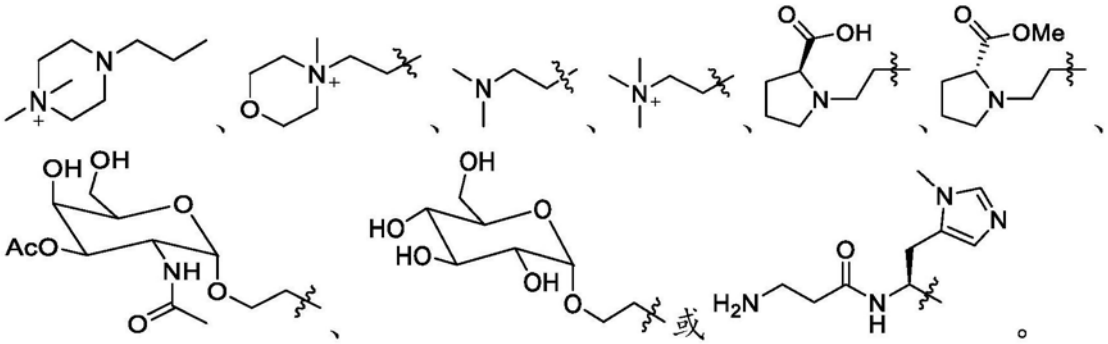


或-S-(C_1-C_{10}脂族)。在一些实施方案中，R^1是 



[1092] 在一些实施方案中，R^1是选自以下的任选取代的基团：-S-(C_1-C_6脂族)、C_1-C_{10}脂族、C_1-C_6杂脂族、芳基、杂环基和杂芳基。

[1093] 在一些实施方案中，R^1是 



[1094] 在一些实施方案中，上文和本文所述的R^1实施方案中的硫原子与上文和本文所述的L实施方案中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。在一些实施方案中，上文和本文所述的R^1实施方案中的-C(O)-部分与上文和本文所述的L实施方案中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。

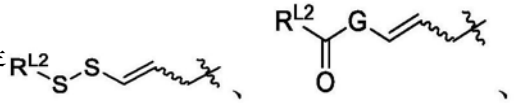
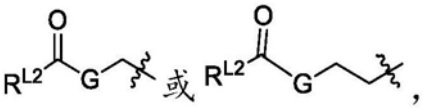
[1095] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是上文和本文所述的L实施方案和R^1实施方案的任何组合。

[1096] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-R^1$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1097] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^4-G-R^1$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

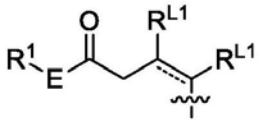
[1098] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1099] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-C(O)-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1100] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是  、、  或，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、$-C(R')_2-$、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且G各自独立地如上所定义并如本文所述。

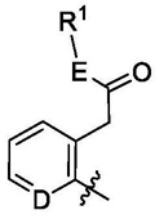
[1101] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-R^{L3}-S-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1102] 在一些实施方案中，$-L-R^1$具有以下结构：

[1103]  ，

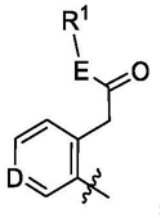
[1104] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1105] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1106] 

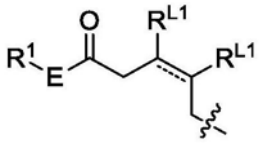
[1107] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1108] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1109] 

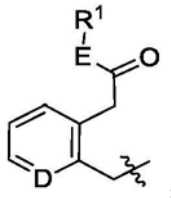
[1110] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1111] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1112] 

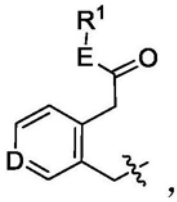
[1113] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1114] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1115] 

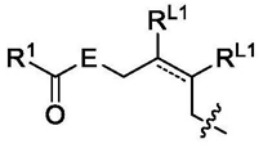
[1116] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1117] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1118] 

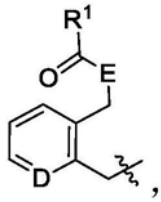
[1119] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1120] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1121] 

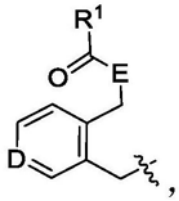
[1122] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1123] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1124] 

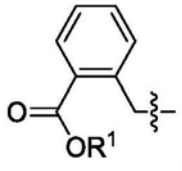
[1125] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1126] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1127] 

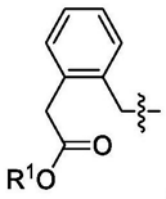
[1128] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1129] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1130] 

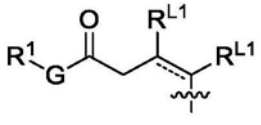
[1131] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1132] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1133] 

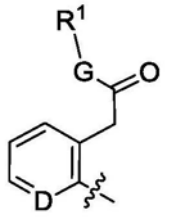
[1134] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1135] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1136] 

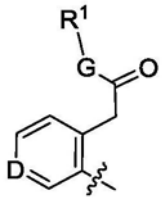
[1137] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1138] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1139] 

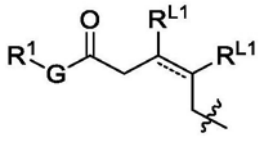
[1140] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1141] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1142] 

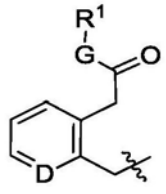
[1143] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1144] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1145] 

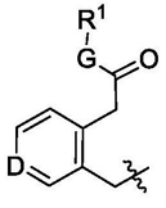
[1146] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1147] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1148] 

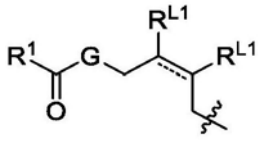
[1149] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1150] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1151] 

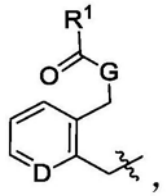
[1152] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1153] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1154] 

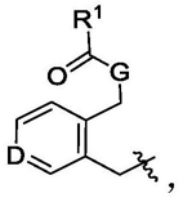
[1155] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1156] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1157] 

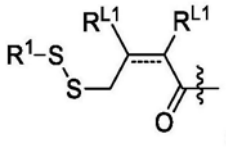
[1158] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1159] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1160] 

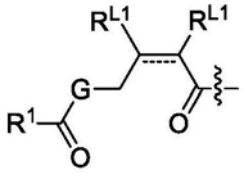
[1161] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1162] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[1163] 

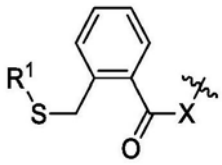
[1164] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1165] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[1166] 

[1167] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

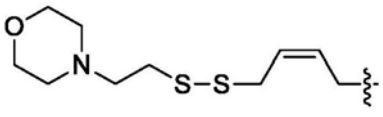
[1168] 在一些实施方案中，-X-L-R^1具有以下结构：

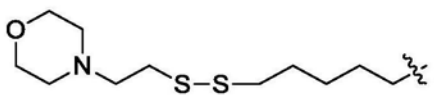
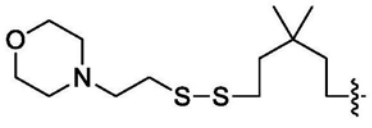
[1169] 

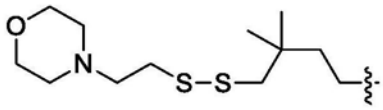
[1170] 其中：

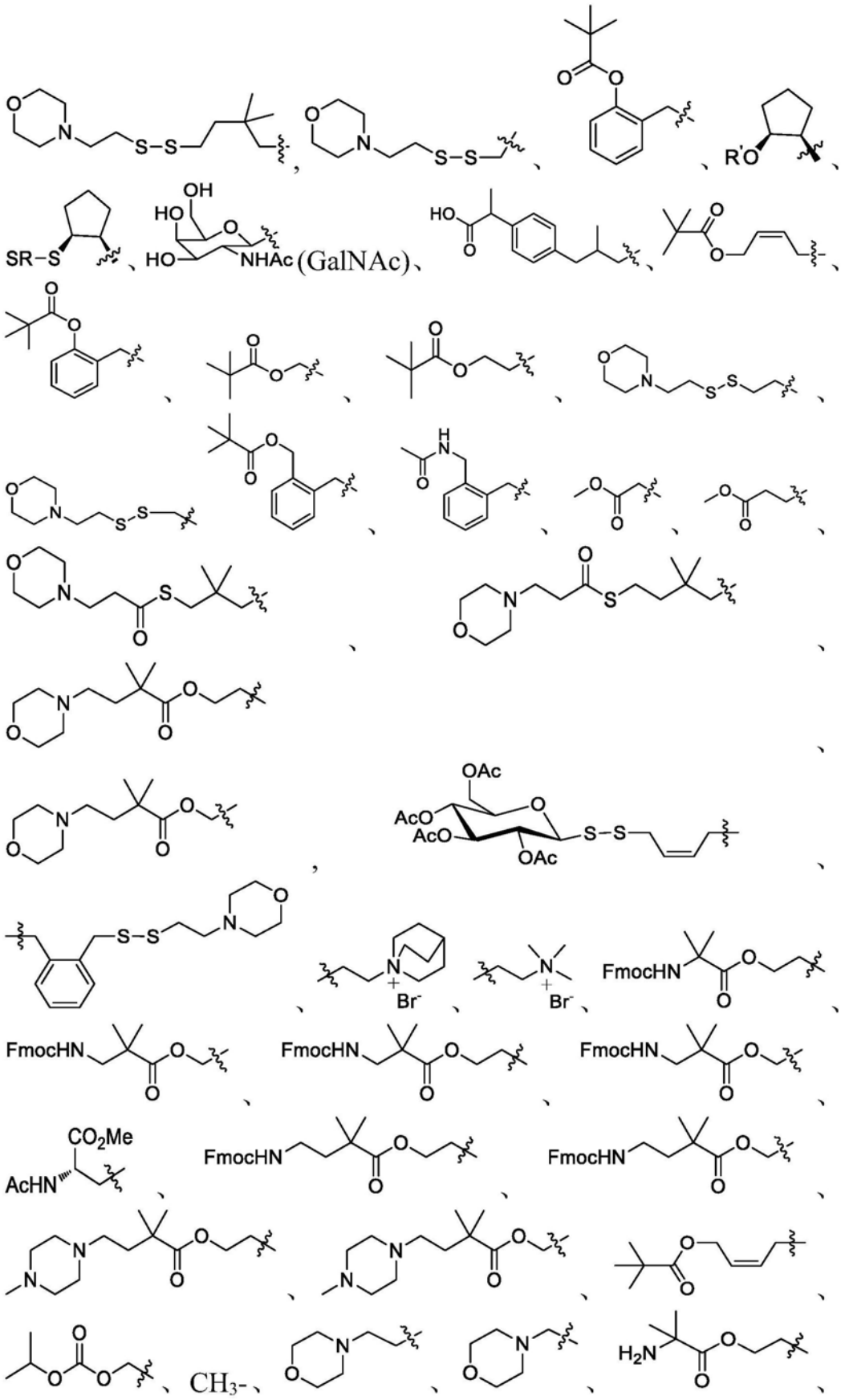
[1171] 苯基环是任选取代的，并且

[1172] R^1和X各自独立地如上所定义并如本文所述。

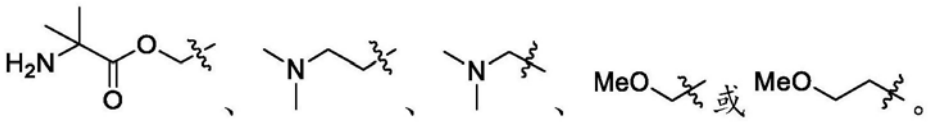
[1173] 在一些实施方案中，-L-R^1是  、

 、  、

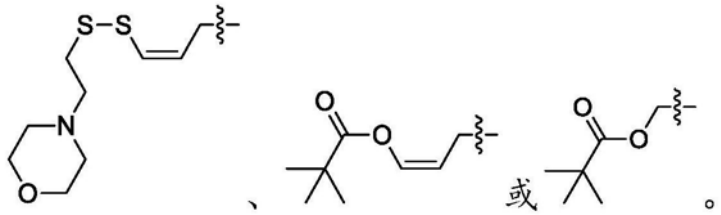
 、

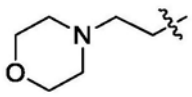


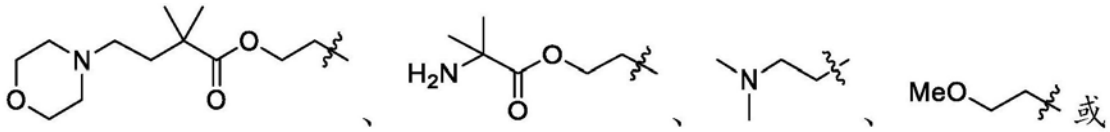
[1174]

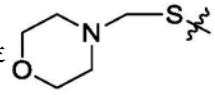


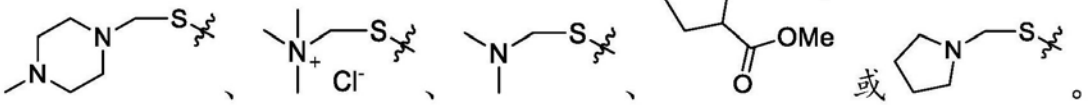
[1175] 在一些实施方案中，-L-R^1是：

[1176] 

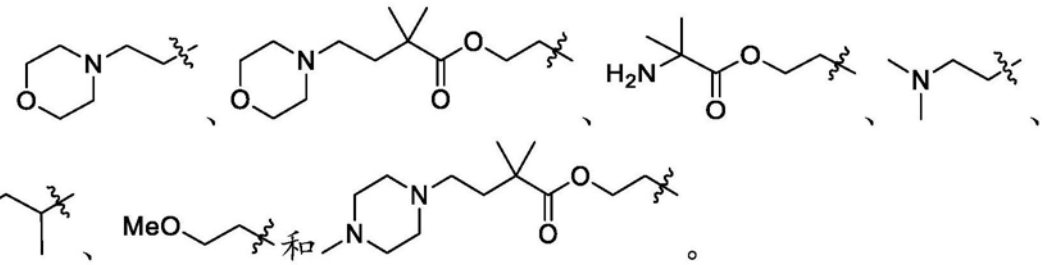
[1177] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、  、



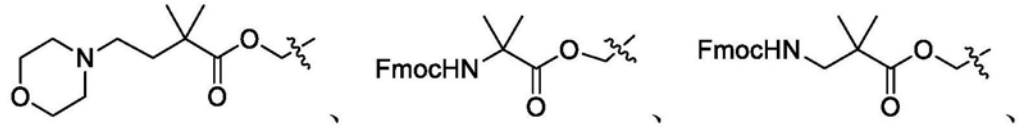
在一些实施方案中，-L-R^1是  、

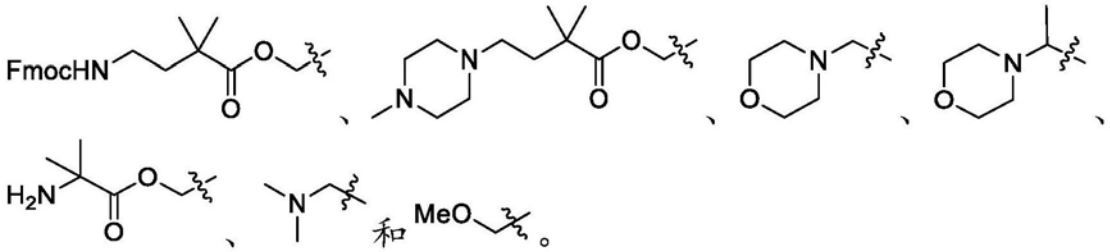


[1178] 在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端任选取代的-$(CH_2)_2$-部分。在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端-$(CH_2)_2$-部分。此类-L-R^1部分的实例如下所示：

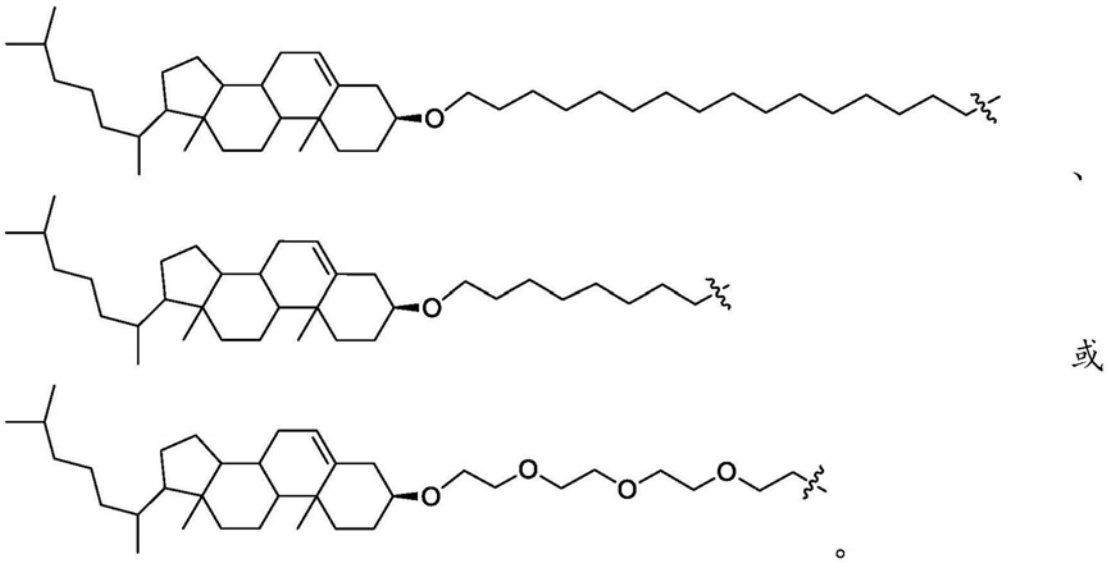
[1179] 

[1180] 在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端任选取代的-(CH2)-部分。在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端-(CH_2)-部分。此类-L-R^1部分的实例如下所示：



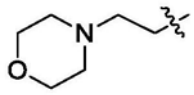
[1181] 

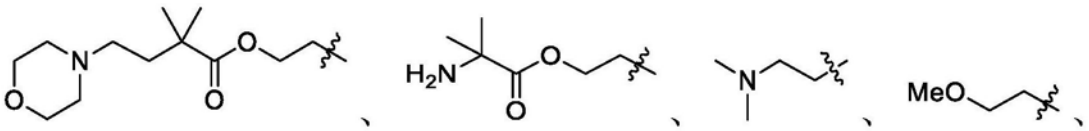
[1182] 在一些实施方案中，-L-R^1是

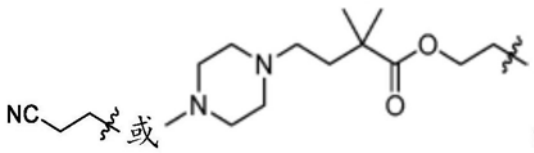


或

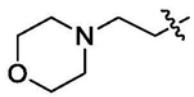
。

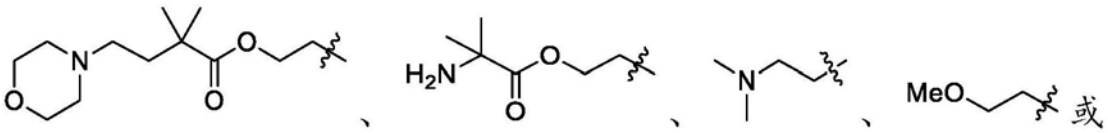
[1183] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、  、

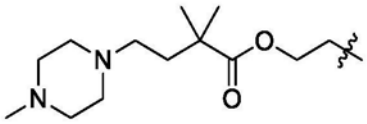


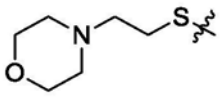
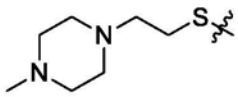
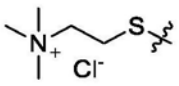
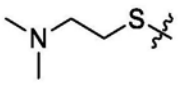
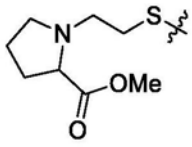
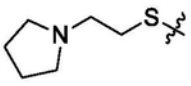
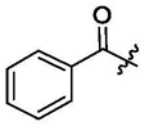
[1184]  并且X是-S-。

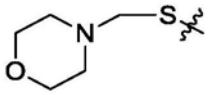
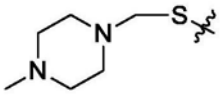
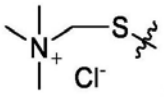
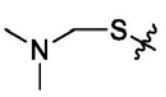
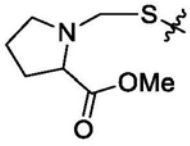
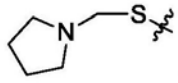
；

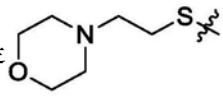
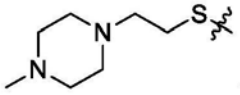
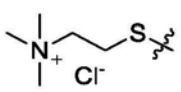
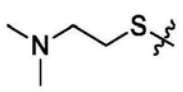
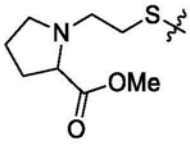
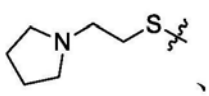
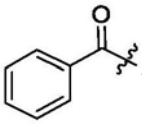
[1185] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、  、

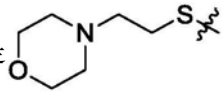
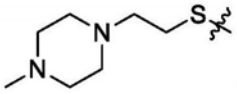
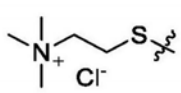
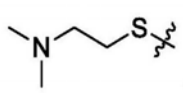
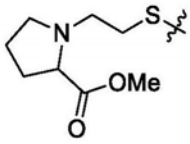
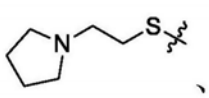
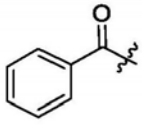
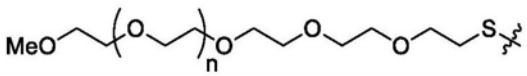
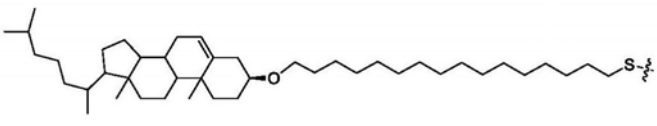


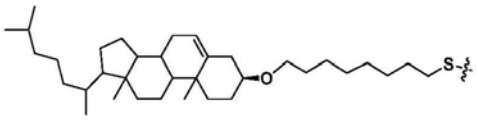
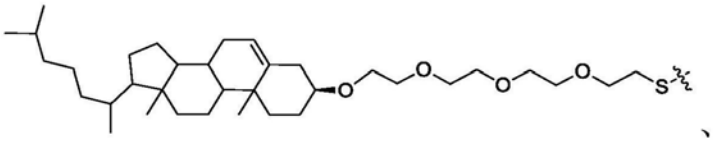

X是-S-,W是O,Y是-O-,并且Z是-O-。

[1186] 在一些实施方案中,R^1是  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族)。

[1187] 在一些实施方案中,R^1是  、  、  、  、  或  。

[1188] 在一些实施方案中,X是-O-或-S-,并且R^1是  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族)。

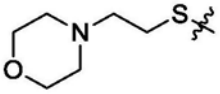
[1189] 在一些实施方案中,X是-O-或-S-,并且R^1是  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

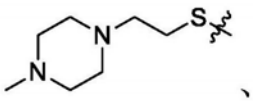
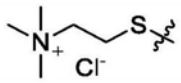
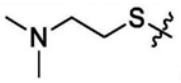
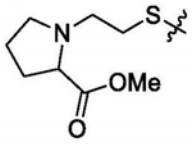
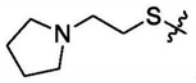
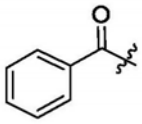
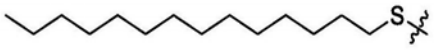
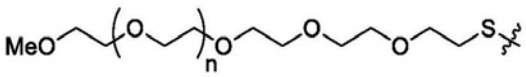
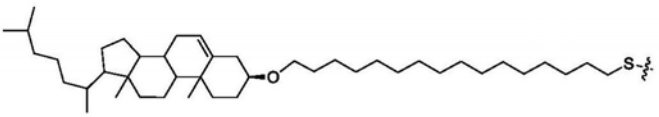
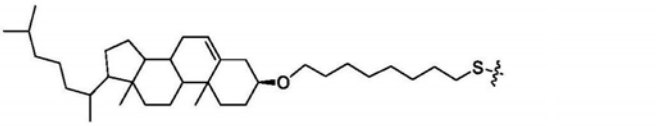
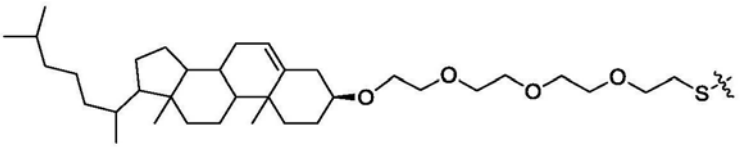



-S-(C1-C10脂族)或-S-(C1-C50脂族)。

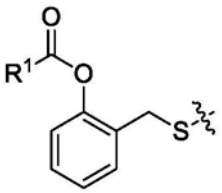
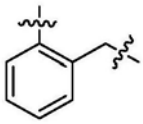
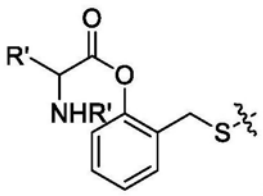
[1190] 在一些实施方案中,L是共价键,并且-L-R1是R1。

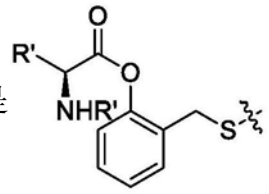
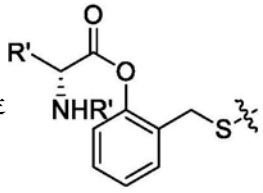
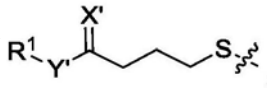
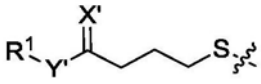
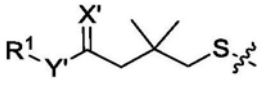
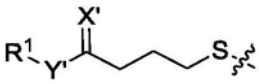
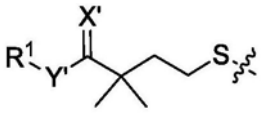
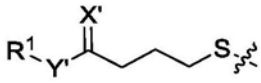
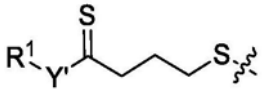
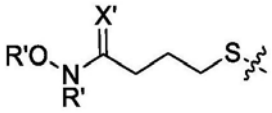
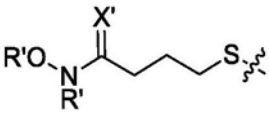
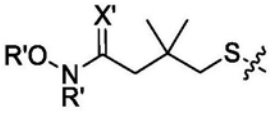
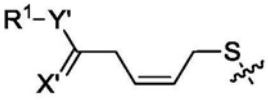
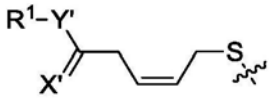
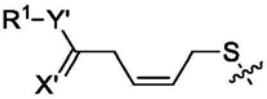
[1191] 在一些实施方案中,-L-R1不是氢。

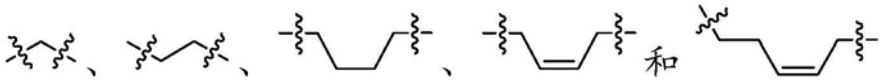
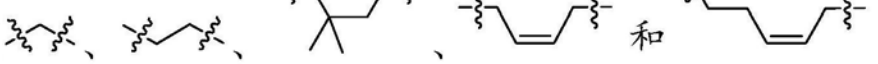
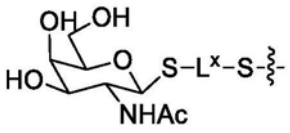
[1192] 在一些实施方案中,-X-L-R1是,R1是  、

-S-(C1-C10脂族)或-S-(C1-C50脂族)。

[1193] 在一些实施方案中,-X-L-R1具有结构  其中  部分是任选取代的。在一些实施方案中,-X-L-R1是  在一些实施方案中,-X-L-R1

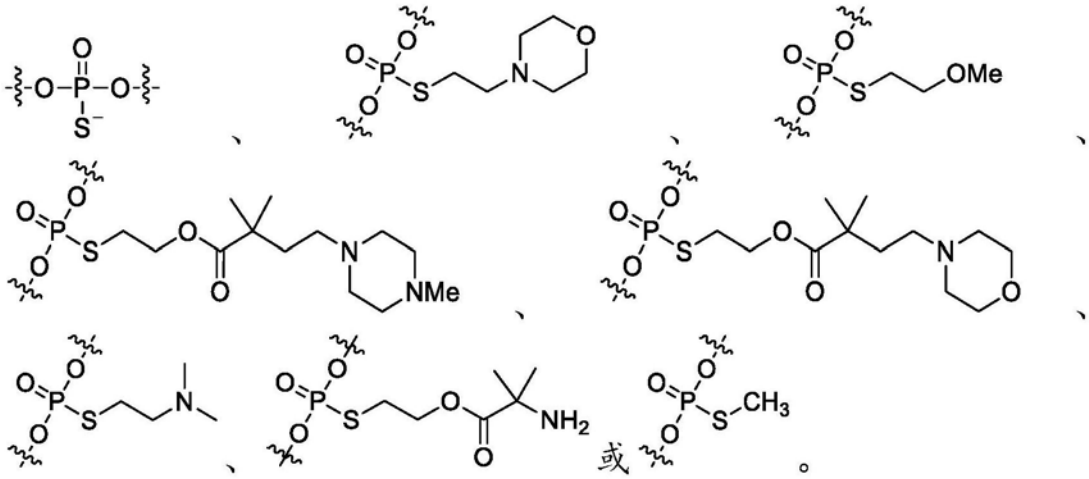
是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1具有结构  ，其中X′是O或S，Y′是-O-、-S-或-NR′-，并且  部分是任选取代的。在一些实施方案中，Y′是-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1具有结构  ，其中X′是O或S，并且  部分是任选取代的。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是任选取代的。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是取代的。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是未取代的。

[1194] 在一些实施方案中，-X-L-R^1是R^1-C(O)-S-L^x-S-，其中L^x是选自以下的任选取代的基团：  。在一些实施方案中，L^x是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是$(CH_3)_3C$-S-S-L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是R^1-C(=X′)-Y′-C(R)$_2$-S-L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是R-C(=X′)-Y′-CH_2-S-L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。

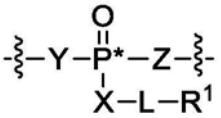
[1195] 如本领域技术人员将了解的，本文所述的许多-X-L-R^1基团是可切割的，并且在向

受试者施用之后可转化成-X⁻。在一些实施方案中，-X-L-R¹是可切割的。在一些实施方案中，-X-L-R¹基团是-S-L-R¹，并且在向受试者施用之后转化成-S⁻。在一些实施方案中，转化由受试者的酶促进。如本领域技术人员所了解的，确定-S-L-R¹基团在施用之后是否转化成-S⁻的方法在本领域中是广泛已知并实施的，包括用于研究药物代谢和药物动力学的那些方法。

[1196] 在一些实施方案中，具有式I的结构的核苷酸间键联是



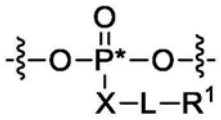
[1197] 在一些实施方案中，式I的核苷酸间键联具有式I-a的结构：

[1198] 

[1199] **(I-a)**

[1200] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述，如在式I中一样。

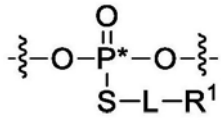
[1201] 在一些实施方案中，式I的核苷酸间键联具有式I-b的结构：

[1202] 

(I-b)

[1203] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述，如在式I中一样。

[1204] 在一些实施方案中，式I核苷酸间键联是具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联：

[1205] 

(I-c)

[1206] 其中：

[1207] P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp；

[1208] L是共价键或任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单

元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[1209] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[1210] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或者：

[1211] 同一氮上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环，或者

[1212] 同一碳上的两个R′及其居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

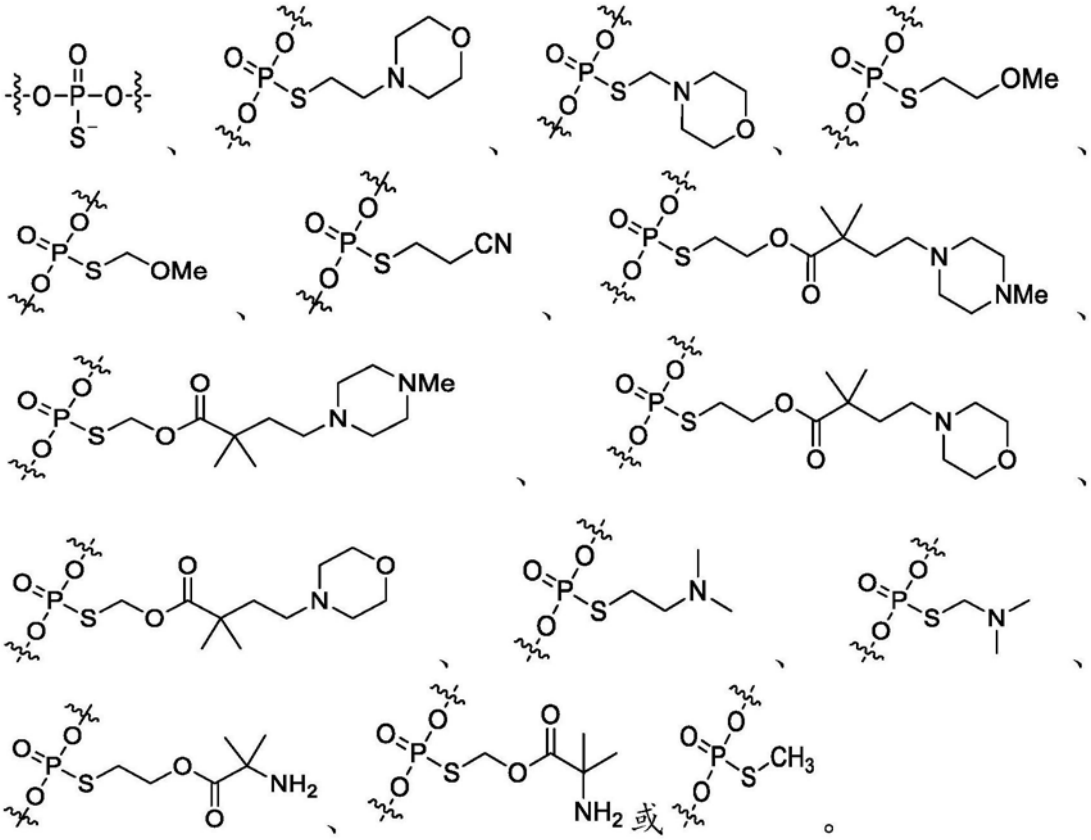
[1213] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选取代的二价环；

[1214] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团；

[1215] –≋–各自独立地表示与核苷的连接；并且

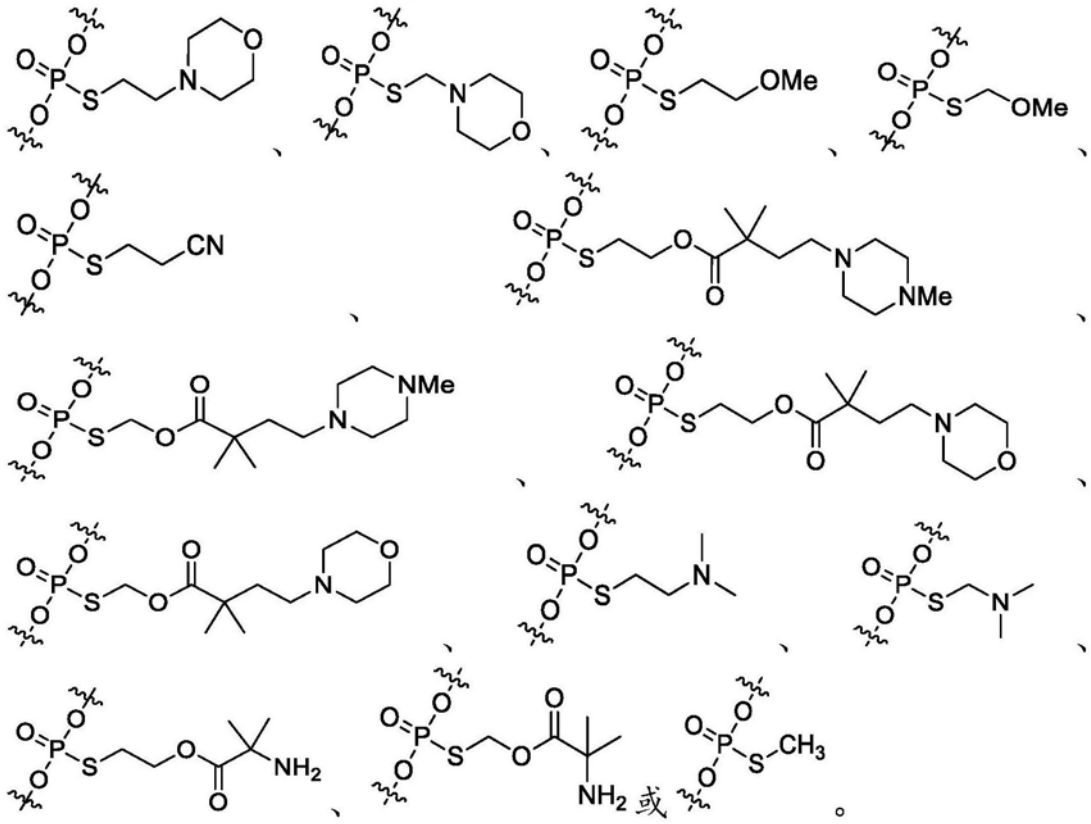
[1216] 当L是共价键时，R^1不是-H。

[1217] 在一些实施方案中，具有式I的结构的核苷酸间键联是



或。

[1218] 在一些实施方案中,具有式I-c的结构的核苷酸间键联是



[1219] 在一些实施方案中,本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个磷酸二酯键联和一个或多个具有式I-a、I-b或I-c的修饰的核苷酸间键联。

[1220] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联具有I的结构。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联具有I-a的结构。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联具有I-b的结构。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联具有I-c的结构。

[1221] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。具有式I的结构的核苷酸间键联的实例是本领域众所周知的。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联选自例如以下描述的那些:US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598,其各自以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联是乙烯基膦酸酯。Whittaker等2008 Tetrahedron Letters 49:6984-6987。

[1222] 核苷酸间键联的非限制性实例还包括本领域中所述的那些,包括但不限于以下任一项中所述的那些:Gryaznov,S.;Chen,J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143,Jones等J.Org.Chem.1993,58,2983,Koshkin等1998 Tetrahedron 54:3607-3630,Lauritsen等2002 Chem.Comm.5:530-531,Lauritsen等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256,Mesmaeker等Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226,Petersen等2003 TRENDS Biotech.21:74-81,Schultz等1996 Nucleic Acids Res.24:2966,Ts′o等Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220,以及Vasseur等J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006。

[1223] 所提供的技术的寡核苷酸可以具有各种长度。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、

29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含16个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含17个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含18个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含19个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含21个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含22个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含23个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含24个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含26个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含27个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含28个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含29个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含40个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含50个或更多个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是15聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是16聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是17聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是18聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是19聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是20聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是21聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是22聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是23聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是24聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是25聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是26聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是27聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是28聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是29聚体。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是30聚体。

[1224] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间

键联和至少五个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。

[1225] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中一个或多个U被T替代。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过50％的同一性。

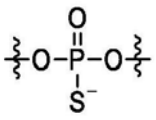
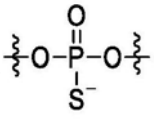
[1226] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过60％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过70％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过80％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过90％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过95％的同一性。

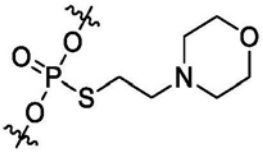
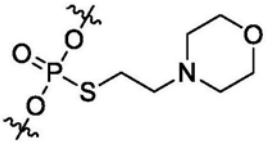
[1227] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述寡核苷酸具有本文所述的主链键联样式、主链手性中心样式和/或主链磷修饰样式。

[1228] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中一个或多个T被U取代。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过50％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过60％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过70％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过80％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过90％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过95％的同一性。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本

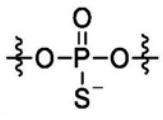
文公开的任何寡核苷酸的序列。

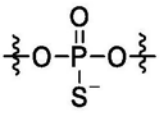
[1229] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I-c的结构。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中至少一个核苷酸间键联是

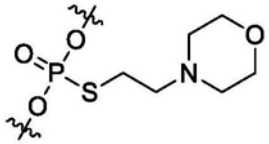
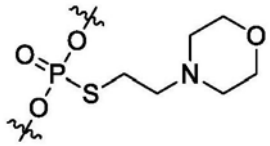
 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中每个核苷酸间键联是  本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中至少一个核苷酸间键联是

 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸中存在的序列，其中每个核苷酸间键联是  。

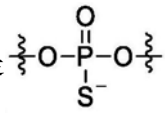
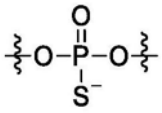
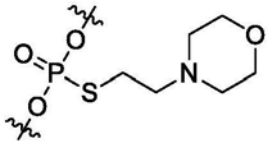
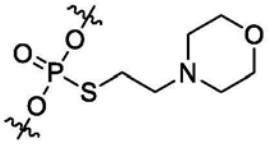
[1230] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I-c的结构。

[1231] 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联是  本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其

包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联是  。

[1232] 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联是  。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联是  。

[1233] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联具有式I-c的结构。

[1234] 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联是  。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联是  。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个核苷酸间键联是  。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个核苷酸间键联是  。

[1235] 本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个键联磷是Rp。本领域普通技术人员应理解，在其中手性控制的寡核苷酸包含RNA序列的某些实施方案中，T各自独立且任选地被U替代。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个键联磷是Rp。本公开提供了一

种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个键联磷是Sp。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个键联磷是Sp。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是嵌段聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是立体嵌段聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是P修饰嵌段聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是键联嵌段聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是交替聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是立体交替聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是P修饰交替聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是键联交替聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是单聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是立体单聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是P修饰单聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是键联单聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是间隔聚体。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中寡核苷酸是跳跃聚体。

[1236] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个胞嘧啶任选且独立地被5-甲基胞嘧啶替代。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中至少一个胞嘧啶各自任选且独立地被5-甲基胞嘧啶替代。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列，其中每个胞嘧啶任选且独立地被5-甲基胞嘧啶替代。

[1237] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸被设计成使得一个或多个核苷酸包含在某些条件下倾向于“自动释放”的磷修饰。即，在某些条件下，特定磷修饰被设计成使得它从寡核苷酸中自我切割来提供例如磷酸二酯，诸如存在于天然存在的DNA和RNA中的那些。在一些实施方案中，这种磷修饰具有结构-O-L-R^1，其中L和R^1各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，自动释放基团包括吗啉代基团。在一些实施方案中，自动释放基团的特征在于将药剂递送到核苷酸间磷接头的能力，所述药剂有助于对磷原子的进一步修饰，例如像脱硫。在一些实施方案中，药剂是水，并且进一步的修饰是水解以形成如存在于天然存在的DNA和RNA中的磷酸二酯。

[1238] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸被设计成使得所得药物性质通过在磷处的一个或多个特定修饰来改善。本领域中有充分的文献记载，某些寡核苷酸会被核酸酶迅速降解，并表现出较差的通过细胞质细胞膜的细胞摄取(Poijarvi-Virta等，Curr.Med.Chem.(2006)，13(28)；3441-65；Wagner等，Med.Res.Rev.(2000)，20(6)：417-51；Peyrottes等，Mini Rev.Med.Chem.(2004)，4(4)：395-408；Gosselin等，(1996)，43(1)：

196-208;Bologna等,(2002),Antisense&Nucleic Acid Drug Development 12:33-41)。例如,Vives等,(Nucleic Acids Research(1999),27(20):4071-76)发现叔丁基SATE前寡核苷酸表现出与母体寡核苷酸相比显著增加的细胞渗透。

[1239] 在一些实施方案中,在键联磷处的修饰的特征在于其通过一种或多种酯酶、核酸酶和/或细胞色素P450酶转化成磷酸二酯(诸如存在于天然存在的DNA和RNA中的那些)的能力,所述酶包括但不限于:CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1(家族:CYP1);CYP2A6、CYP2A7、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2F1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP2U1、CYP2W1(CYP2);CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43(CYP3);CYP4A11、CYP4A22、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4F22、CYP4V2、CYP4X1、CYP4Z1(CYP4);CYP5A1(CYP5);CYP7A1、CYP7B1(CYP7);CYP8A1(前列环素合酶)、CYP8B1(胆汁酸生物合成)(CYP8);CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2(CYP11);CYP17A1(CYP17);CYP19A1(CYP19);CYP20A1(CYP20);CYP21A2(CYP21);CYP24A1(CYP24);CYP26A1、CYP2XXX1、CYP26C1(CYP26);CYP27A1(胆汁酸生物合成)、CYP27B1(维生素D31-α羟化酶,活化维生素D3)、CYP27C1(未知功能)(CYP27);CYP39A1(CYP39);CYP46A1(CYP46);或CYP51A1(羊毛甾醇14-α脱甲基酶)(CYP51)。

[1240] 在一些实施方案中,在磷处的修饰产生P修饰部分,其特征在于它充当前药,例如在移除之前,P修饰部分有助于寡核苷酸向所需位置的递送。例如,在一些实施方案中,P修饰部分由键联磷处的PEG化产生。相关领域技术人员将了解各种PEG链长度是可用的,并且对链长度的选择将部分地由PEG化设法达成的结果决定。例如,在一些实施方案中,实现PEG化以便降低RES摄取,并且延长寡核苷酸的体内循环寿命。

[1241] 在一些实施方案中,根据本公开使用的PEG化试剂具有的分子量为约300g/mol至约100,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约300g/mol至约10,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约300g/mol至约5,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约500g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约1000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约3000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂具有的分子量为约5000g/mol。

[1242] 在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG500。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG1000。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG3000。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG5000。

[1243] 在一些实施方案中,P修饰部分的特征在于它充当PK增强剂,例如脂质、PEG化脂质等。

[1244] 在一些实施方案中,P修饰部分的特征在于它充当促进细胞进入和/或内体逃逸的药剂,诸如膜破坏性脂质或肽。

[1245] 在一些实施方案中,P修饰部分的特征在于它充当靶向剂。在一些实施方案中,P修饰部分是或包含靶向剂。如本文所用的短语“靶向剂”是以下实体:其与目标有效载荷(例如与寡核苷酸或寡核苷酸组合物)缔合,并且也与目标靶位点相互作用使得与所述靶向剂缔合时所述目标有效载荷靶向所述目标靶位点的程度实质上大于所述目标有效载荷不与所述靶向剂缔合时在另外可比条件下观察到的程度。靶向剂可以是或包含多种化学部分中的任一种,包括例如小分子部分、核酸、多肽、碳水化合物等。靶向剂通过Adarsh等,

"Organelle Specific Targeted Drug Delivery-A Review,"International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences,2011,第895页第一步描述。

[1246] 此类靶向剂的实例包括但不限于蛋白质(例如转铁蛋白)、寡肽(例如环状和非环状含RGD的寡肽)、抗体(单克隆和多克隆抗体,例如IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗体)、糖/碳水化合物(例如单糖和/或寡糖(甘露糖、甘露糖-6-磷酸、半乳糖等))、维生素(例如叶酸)或其他小生物分子。在一些实施方案中,靶向部分是类固醇分子(例如胆汁酸,包括胆酸、脱氧胆酸、脱氢胆酸;可的松(cortisone);地高辛(digoxigenin);睾固酮(testosterone);胆固醇;阳离子类固醇,诸如具有在可的松环的3位通过双键连接的三甲基氨基甲基酰肼基团的可的松,等)。在一些实施方案中,靶向部分是亲脂性分子(例如脂环族烃、饱和和不饱和脂肪酸、蜡、萜烯和聚脂环族烃,诸如金刚烷胺和巴克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene))。在一些实施方案中,亲脂性分子是类萜,诸如维生素A、视黄酸、视黄醛或脱氢视黄醛。在一些实施方案中,靶向部分是肽。

[1247] 在一些实施方案中,P修饰部分是式-X-L-R^1的靶向剂,其中X、L和R^1各自是如本文公开的式I中所定义。

[1248] 在一些实施方案中,P修饰部分的特征在于它有助于细胞特异性递送。

[1249] 在一些实施方案中,P修饰部分的特征在于它属于一个或多个上述类别。例如,在一些实施方案中,P修饰部分充当PK增强剂和靶向配体。在一些实施方案中,P修饰部分充当前药和内体逃逸剂。相关领域技术人员将认识到众多其他此类组合也是可能的,并且涵盖在本公开中。

[1250] 在一些实施方案中,碳环基、芳基、杂芳基或杂环基基团或者其二价或多价基团是C_3-C_{30}碳环基、芳基、杂芳基或杂环基基团或者其二价和/或多价基团。

[1251] 碱基(核碱基)

[1252] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含本文所述或本领域已知的任何核碱基。

[1253] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸中存在的核碱基是天然核碱基或衍生自天然核碱基的修饰的核碱基。实例包括但不限于其相应的氨基由酰基保护基团保护的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤;2-氟尿嘧啶、2-氟胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、2,6-二氨基嘌呤、氮杂胞嘧啶、嘧啶类似物(诸如假异胞嘧啶和假尿嘧啶)和其他修饰的核碱基,诸如8-取代的嘌呤、黄嘌呤或次黄嘌呤(后两个是天然降解产物)。示例性修饰的核碱基公开于Chiu和Rana,RNA,2003,9,1034-1048,Limbach等Nucleic Acids Research,1994,22,2183-2196以及Revankar和Rao,Comprehensive Natural Products Chemistry,

第7卷,313中。在一些实施方案中,修饰的核碱基是取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施方案中,修饰的核碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤的功能替代,例如就氢键和/或碱基配对而言。在一些实施方案中,核碱基是任选取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施方案中,核碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。

[1254] 在一些实施方案中,修饰的碱基是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施方案中,修饰的核碱基独立地是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶,其被一种或多种修饰修饰,通过所述修饰:

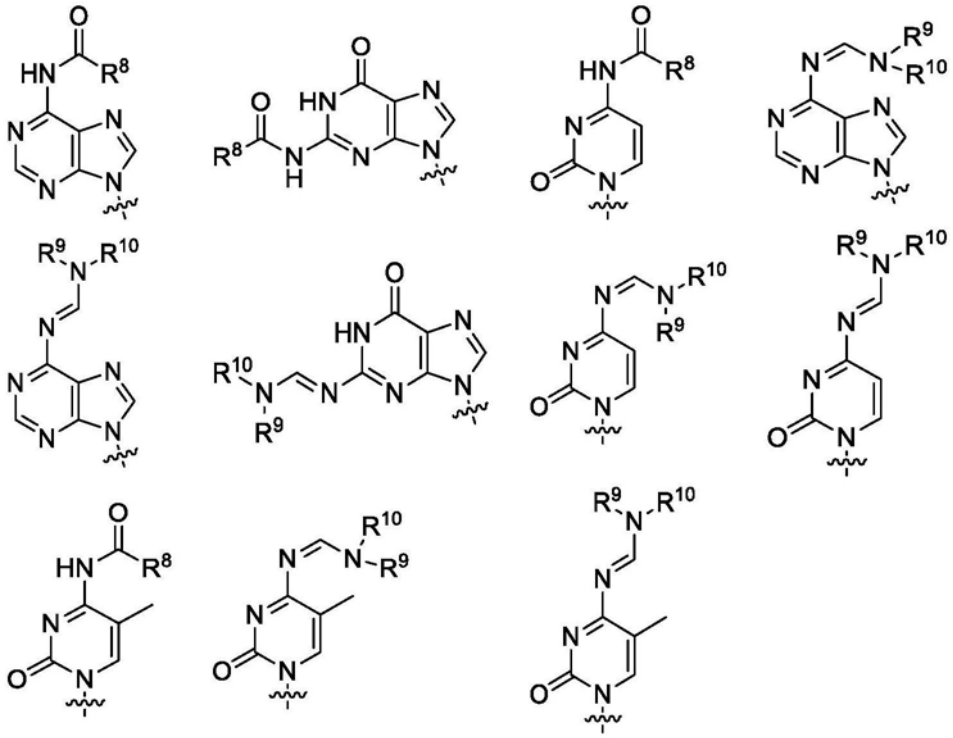
[1255] (1)核碱基被一个或多个独立地选自以下的任选取代的基团修饰:酰基、卤素、氨基、叠氮化物、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环基、杂芳基、羧基、羟基、生物素、亲和素、链霉亲和素、取代的硅烷基及其组合;

[1256] (2)核碱基的一个或多个原子独立地被选自碳、氮和硫的不同原子替代;

[1257] (3)核碱基中的一个或多个双键独立地被氢化;或者

[1258] (4)一个或多个芳基或杂芳基环独立地插入核碱基中。

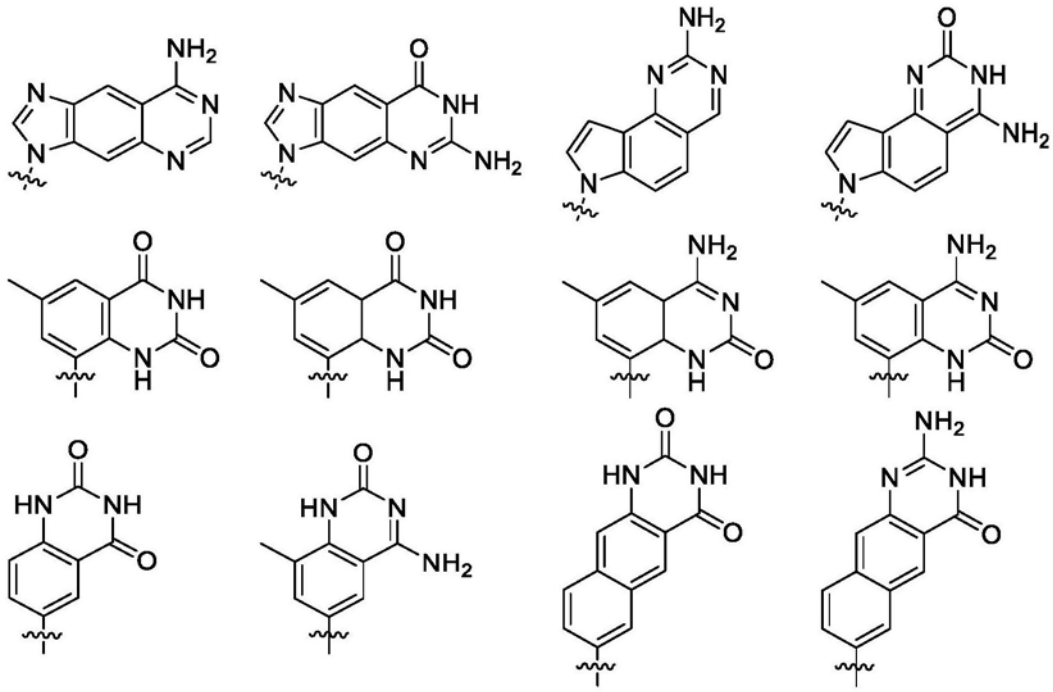
[1259] 由以下通式表示的化合物也被涵盖作为修饰的核碱基:

[1260] 

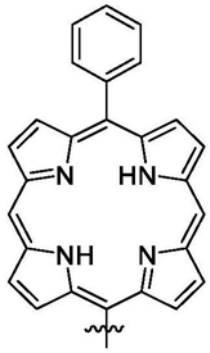
[1261] 其中R^8是选自以下的任选取代的直链或支链基团:具有1至15个碳原子的脂族、芳基、芳烷基、芳基氧基烷基、碳环基、杂环基和杂芳基,仅以举例的方式包括甲基、异丙基、苯基、苯甲基或苯氧基甲基基团;并且R^9和R^{10}各自独立地是选自以下的任选取代的基团:直链或支链脂族、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基。

[1262] 修饰的核碱基也包括尺寸扩大的核碱基,其中已添加一个或多个芳基环,诸如苯基环。格伦研究目录(Glen Research catalog (www.glenresearch.com));Krueger AT等,Acc.Chem.Res.,2007,40,141-150;Kool,ET,Acc.Chem.Res.,2002,35,936-943;Benner S.A.,等,Nat.Rev.Genet.,2005,6,553-543;Romesberg,F.E.,等,Curr.Opin.Chem.Biol.,

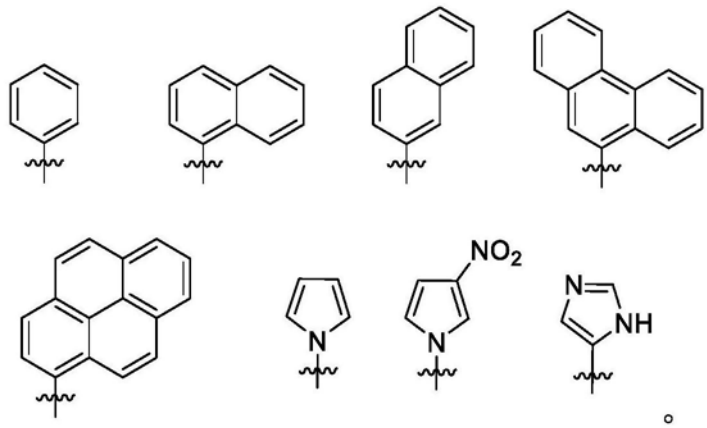
2003,7,723-733;Hirao,I.,Curr.Opin.Chem.Biol.,2006,10,622-627中描述的核碱基替代预期可用于本文所述核酸的合成。以下示出这些尺寸扩大的核碱基的一些实例：

[1263] 

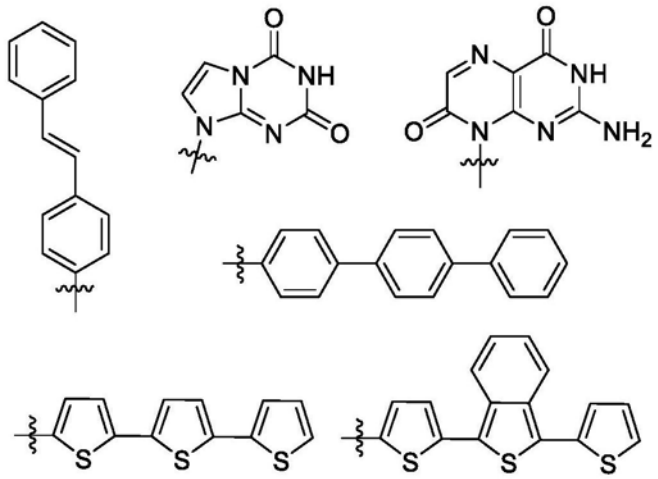
[1264] 在本文中，修饰的核碱基也涵盖不被认为是核碱基而是其他部分的结构，诸如但不限于咕啉或卟啉衍生环。卟啉衍生碱基替代已描述于Morales-Rojas,H和Kool,ET,Org.Lett.,2002,4,4377-4380中。以下示出可用作碱基替代物的卟啉衍生环的实例：

[1265] 

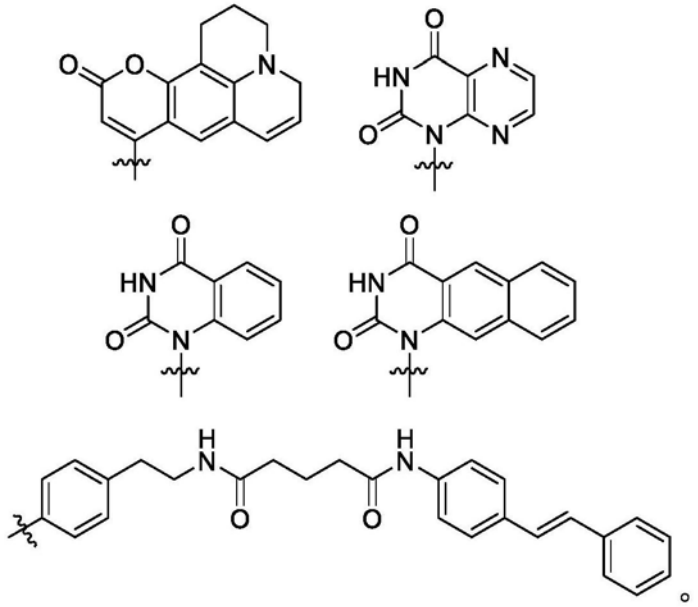
[1266] 在一些实施方案中，修饰的核碱基具有以下结构中的任一个：任选取代的

[1267] 

[1268] 在一些实施方案中，修饰的核碱基是荧光性的。此类荧光性修饰的核碱基的实例包括菲、芘、芴、异黄嘌呤、异黄蝶呤、三联苯、三噻吩、苯并三噻吩、香豆素、二氧四氢蝶啶、拴系的芴、苯并尿嘧啶和萘并尿嘧啶，如下所示：



[1269]



[1270] 在一些实施方案中，核碱基或修饰的核碱基选自：C5-丙炔T、C5-丙炔C、C5-噻唑、吩噁嗪、2-硫代胸腺嘧啶、5-三唑基苯基胸腺嘧啶、二氨基嘌呤和N^2-氨基丙基鸟嘌呤。

[1271] 在一些实施方案中，修饰的核碱基选自：5-取代的嘧啶，6-氮杂嘧啶，烷基或炔基取代的嘧啶，烷基取代的嘌呤以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中，修饰的核碱基选自：2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH_3)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代嘌呤、8-氨基嘌呤、8-硫醇嘌呤、8-硫代烷基嘌呤、8-羟基嘌呤、8-氮杂嘌呤和其他8-取代的嘌呤、5-卤代尿嘧啶特别是5-溴尿嘧啶、5-三氟甲基尿嘧啶、5-卤代尿嘧啶和5-卤代胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮杂鸟嘌呤、7-脱氮杂腺嘌呤、3-脱氮杂鸟嘌呤、3-脱氮杂腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯

甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、尺寸扩大的碱基和氟化碱基。另外的修饰的核碱基包括三环嘧啶，诸如1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮(G-夹钳)。修饰的核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环(例如7-脱氮杂腺嘌呤、7-脱氮杂鸟嘌呤、2-氨基吡啶和2-吡啶酮)替代的那些核碱基。另外的核碱基包括美国专利号3,687,808中公开的那些;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,Kroschwitz,J.I.编,John Wiley&Sons,1990,858-859;Englisch等,Angewandte Chemie,国际版,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编,CRC Press,1993,273-288中公开的那些;以及第6和15章,Antisense Drug Technology,Crooke S.T.编,CRC Press,2008,163-166和442-443中公开的那些。

[1272] 教导某些上述修饰的核碱基以及其他修饰的核碱基的制备的示例性美国专利包括但不限于US2003/0158403;U.S.3,687,808;4,845,205;5,130,302;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,434,257;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121;5,596,091;5,614,617;5,645,985;5,681,941;5,750,692;5,763,588;5,830,653;和6,005,096。

[1273] 在一些实施方案中，修饰的核碱基是未取代的。在一些实施方案中，修饰的核碱基是取代的。在一些实施方案中，修饰的核碱基被取代使得它含有例如连接到荧光部分、生物素或抗生蛋白部分或其他蛋白质或肽的杂原子、烷基或连接部分。在一些实施方案中，修饰的核碱基是在最经典意义上不是核碱基但与核碱基起类似作用的“通用碱基”。这种通用碱基的一个代表性实例是3-硝基吡咯。

[1274] 在一些实施方案中，其他核苷也可用于本文公开的方法中，并且包括掺有修饰的核碱基或共价结合到修饰的糖的核碱基的核苷。掺有修饰的核碱基的核苷的一些实例包括4-乙酰基胞苷;5-(羧基羟甲基)尿苷;2′-O-甲基胞苷;5-羧基甲基氨基甲基-2-硫代尿苷;5-羧基甲基氨基甲基尿苷;二氢尿苷;2′-O-甲基假尿苷;β,D-半乳糖基Q核苷;2′-O-甲基鸟苷;N^6-异戊烯基腺苷;1-甲基腺苷;1-甲基假尿苷;1-甲基鸟苷;1-甲基肌苷;2,2-二甲基鸟苷;2-甲基腺苷;2-甲基鸟苷;N^7-甲基鸟苷;3-甲基-胞苷;5-甲基胞苷;5-羟甲基胞苷;5-甲酰基胞嘧啶;5-羧基胞嘧啶;N^6-甲基腺苷;7-甲基鸟苷;5-甲基氨基乙基尿苷;5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿苷;β,D-甘露糖基Q核苷;5-甲氧基羰基甲基尿苷;5-甲氧基尿苷;2-甲硫基-N^6-异戊烯基腺苷;N-((9-β,D-呋喃核糖基-2-甲基硫代嘌呤-6-基)氨基甲酰基)苏氨酸;N-((9-β,D-呋喃核糖基嘌呤-6-基)-N-甲基氨基甲酰基)苏氨酸;尿苷-5-氧基乙酸甲酯;尿苷-5-氧基乙酸(v);假尿苷;Q核苷;2-硫代胞苷;5-甲基-2-硫代尿苷;2-硫代尿苷;4-硫代尿苷;5-甲基尿苷;2′-O-甲基-5-甲基尿苷;和2′-O-甲基尿苷。

[1275] 在一些实施方案中，核苷包括在6位具有(R)或(S)手性的6-修饰的双环核苷，并且包括美国专利号7,399,845中所述的类似物。在其他实施方案中，核苷包括在5位具有(R)或(S)手性的5′-修饰的双环核苷，并且包括美国专利申请公布号20070287831中所述的类似物。

[1276] 在一些实施方案中，核碱基或修饰的核碱基包含一个或多个生物分子结合部分，例如像抗体、抗体片段、生物素、亲和素、链霉亲和素、受体配体或螯合部分。在其他实施方

案中，核碱基或修饰的核碱基是5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。在一些实施方案中，核碱基或修饰的核碱基通过用荧光或生物分子结合部分取代来修饰。在一些实施方案中，核碱基或修饰的核碱基上的取代基是荧光部分。在一些实施方案中，核碱基或修饰的核碱基上的取代基是生物素或亲和素。

[1277] 教导某些上述修饰的核碱基以及其他修饰的核碱基的制备的代表性美国专利包括但不限于：上述美国专利号3,687,808以及美国专利号4,845,205;5,130,30;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,457,187;5,457,191;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121,5,596,091;5,614,617;5,681,941;5,750,692;6,015,886;6,147,200;6,166,197;6,222,025;6,235,887;6,380,368;6,528,640;6,639,062;6,617,438;7,045,610;7,427,672;和7,495,088，其各自的修饰的核碱基、糖和核苷酸间键联以引用的方式并入。

[1278] 在一些实施方案中，碱基是任选取代的A、T、C、G或U，其中一个或多个-NH_2独立且任选地被-C(-L-R^1)$_3$替代，一个或多个-NH-独立且任选地被-C(-L-R^1)$_2$-替代，一个或多个=N-独立且任选地被-C(-L-R^1)-替代，一个或多个=CH-独立且任选地被=N-替代，一个或多个=O独立且任选地被=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$替代，其中两个或更多个-L-R^1任选与其居间原子一起形成具有0-10个杂环原子的3-30元双环或多环。在一些实施方案中，修饰的碱基是任选取代的A、T、C、G或U，其中一个或多个-NH_2独立且任选地被-C(-L-R^1)$_3$替代，一个或多个-NH-独立且任选地被-C(-L-R^1)$_2$-替代，一个或多个=N-独立且任选地被-C(-L-R^1)-替代，一个或多个=CH-独立且任选地被=N-替代，一个或多个=O独立且任选地被=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$替代，其中两个或更多个-L-R^1任选与其居间原子一起形成具有0-10个杂环原子的3-30元双环或多环，其中修饰的碱基与天然的A、T、C、G和U不同。在一些实施方案中，碱基是任选取代的A、T、C、G和U。在一些实施方案中，修饰的碱基是取代的A、T、C、G和U，其中修饰的碱基与天然的A、T、C、G和U不同。

[1279] 在一些实施方案中，核苷是以下任一项所述的任一种：Gryaznov,S;Chen,J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143;Hendrix等1997 Chem.Eur.J.3:110;Hyrup等1996 Bioorg.Med.Chem.4:5;Jepsen等2004 Oligo.14:130-146;Jones等J.Org.Chem.1993,58,2983;Koizumi等2003 Nuc.Acids Res.12:3267-3273;Koshkin等1998 Tetrahedron 54:3607-3630;Kumar等1998 Bioo.Med.Chem.Let.8:2219-2222;Lauritsen等2002 Chem.Comm.5:530-531;Lauritsen等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256;Mesmaeker等Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Morita等2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita等2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12:73-76;Morita等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226;Nielsen等1997 Chem.Soc.Rev.73;Nielsen等1997 J.Chem.Soc.Perkins Transl.1:3423-3433;Obika等1997 Tetrahedron Lett.38(50):8735-8;Obika等1998 Tetrahedron Lett.39:5401-5404;Pallan等2012 Chem.Comm.48:8195-8197;Petersen等2003 TRENDS Biotech.21:74-81;Rajwanshi等1999 Chem.Commun.1395-1396;Schultz等1996 Nucleic Acids Res.24:2966;Seth等2009 J.Med.Chem.52:10-13;Seth等2010 J.Med.Chem.53:8309-8318;Seth等2010 J.Org.Chem.75:1569-1581;Seth等2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22:296-299;Seth等2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1,e47;Seth,Punit P;Siwkowski,Andrew;Allerson,Charles R;

Vasquez,Guillermo;Lee,Sam;Prakash,Thazha P;Kinberger,Garth;Migawa,Michael T;Gaus,Hans;Bhat,Balkrishen;等From Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh等1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh等1998 J.Org.Chem.63:10035-39;Singh等1998 J.Org.Chem.63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Ts′o等Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220;Van Aerschot等1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.34:1338;Vasseur等J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006;WO 20070900071;WO 20070900071;或WO 2016/079181。

[1280] 示例性核碱基还描述于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中,其各自以引用的方式并入本文。各种另外的核碱基在本领域进行了描述,并且可以根据本公开来使用。

[1281] 糖

[1282] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含本文所述或本领域已知的任何糖。

[1283] 在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含除天然糖部分之外的一个或多个修饰的糖部分。

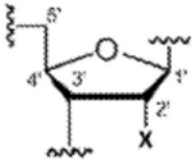
[1284] 最常见的天然存在的核苷酸包含连接到核碱基腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)和胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)的核糖。也涵盖修饰的核苷酸,其中核苷酸中的磷酸酯基团或键联磷可连接到糖或修饰的糖的各种位置。作为非限制性实例,磷酸酯基团或键联磷可连接到糖或修饰的糖的2″、3″、4″或5″羟基部分。在此背景中,还涵盖掺有如本文所述的修饰的核碱基的核苷酸。在一些实施方案中,根据本公开的方法使用包含未保护的-OH部分的核苷酸或修饰的核苷酸。

[1285] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何碱基(核碱基)、修饰的碱基或碱基类似物。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何碱基与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;种子区域;种子后区域;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;GC含量;长GC延伸;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或

本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[1286] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含任何糖。

[1287] 在一些实施方案中,糖具有以下结构:

[1288] 

X=H、OH、F、OMe或MOE

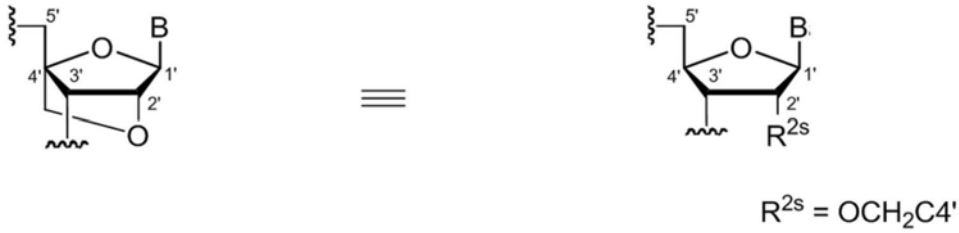
[1289] 修饰的糖也可掺入所提供的寡核苷酸内。在某些实施方案中,修饰的糖在2″位置处含有一个或多个取代基,包括以下中的一个:-F;-CF_3、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-OR′、-SR′或-N(R′)$_2$(其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述);-O-(C_1-C_{10}烷基)、-S-(C_1-C_{10}烷基)、-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)$_2$;-O-(C_2-C_{10}烯基)、-S-(C_2-C_{10}烯基)、-NH-(C_2-C_{10}烯基)或-N(C_2-C_{10}烯基)$_2$;-O-(C_2-C_{10}炔基)、-S-(C_2-C_{10}炔基)、-NH-(C_2-C_{10}炔基)或-N(C_2-C_{10}炔基)$_2$;或者-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)、-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH(C_1-C_{10}烷基)$_2$、-NH-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是取代的或未取代的。取代基的实例包括并不限于-O(CH_2)$_n$$OCH_3$和-O($CH_2$)$_n$$NH_2$(其中n是1至约10)、MOE、DMAOE、DMAEOE。本文也涵盖以下所述的修饰的糖:WO 2001/088198;以及Martin等,Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504。在一些实施方案中,修饰的糖包含一个或多个选自以下的基团:取代的硅烷基、RNA切割基团、报告基团、荧光标记、嵌入剂、用于改进核酸的药物动力学性质的基团、用于改进核酸的药效学性质的基团、或具有类似性质的其他取代基。在一些实施方案中,修饰在糖或修饰的糖的2′、3′、4′、5′或6′位中的一个或多个处进行,包括3′末端核苷酸上的糖的3′位或在5′末端核苷酸的5′位中。

[1290] 在一些实施方案中,2′-修饰是2′-F。

[1291] 在一些实施方案中,核糖的2′-OH被包括以下中的一个的取代基替代:-H、-F;-CF_3、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-OR′、-SR′或-N(R′)$_2$(其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述);-O-(C_1-C_{10}烷基)、-S-(C_1-C_{10}烷基)、-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)$_2$;-O-(C_2-C_{10}烯基)、-S-(C_2-C_{10}烯基)、-NH-(C_2-C_{10}烯基)或-N(C_2-C_{10}烯基)$_2$;-O-(C_2-C_{10}炔基)、-S-(C_2-C_{10}炔基)、-NH-(C_2-C_{10}炔基)或-N(C_2-C_{10}炔基)$_2$;或者-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)、-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH(C_1-C_{10}烷基)$_2$、-NH-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是取代的或未取代的。在一些实施方案中,2′-OH被-H替代(脱氧核糖)。在一些实施方案中,将2′-OH被-F替代。在一些实施方案中,2′-OH被-OR′替代。在一些实施方案中,2′-OH被-OMe替代。在一些实施方案中,2′-OH被-OCH_2CH_2OMe替代。

[1292] 修饰的糖也包括锁定核酸(LNA)。在一些实施方案中,糖碳原子上的两个取代基一起形成二价部分。在一些实施方案中,两个取代基在两个不同的糖碳原子上。在一些实施方案中,形成的二价部分具有如本文定义的-L-的结构。在一些实施方案中,-L-是-O-CH_2-,其

中-CH_2-是任选取代的。在一些实施方案中，L是-O-CH_2-。在一些实施方案中，L是-O-CH(Et)-。在一些实施方案中，-L-在糖部分的C2与C4之间。在一些实施方案中，锁定核酸具有下文指示的结构。指示具有以下结构的锁定核酸，其中Ba表示如本文所述的核碱基或修饰的核碱基，并且其中R^{2s}是-OCH_2C4'-。在一些实施方案中，修饰的核苷具有以下结构：

[1293] 

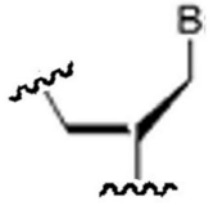
$R^{2s} = OCH_2C4'$

[1294] 其中B是碱基。

[1295] 在一些实施方案中，修饰的糖是ENA，例如像Seth等，J Am Chem Soc.2010 October 27;132(42):14942-14950中所述的那些。在一些实施方案中，修饰的糖是存在于XNA(异核酸)中的那些中的任一个，例如阿拉伯糖、失水己糖醇、苏糖、2′氟阿拉伯糖或环己烯。

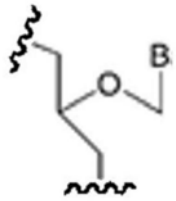
[1296] 修饰的糖包括取代戊呋喃糖基糖的环丁基或环戊基部分。教导此类修饰的糖结构的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利号:4,981,957;5,118,800;5,319,080;和5,359,044。涵盖的一些修饰的糖包括其中核糖环内的氧原子被氮、硫、硒或碳替代的糖。在一些实施方案中，修饰的糖是修饰的核糖，其中核糖环内的氧原子被氮替代，并且其中氮任选地被烷基(例如甲基、乙基、异丙基等)取代。

[1297] 修饰的糖的非限制性实例包括形成甘油核酸(GNA)的甘油。GNA的一个示例如下文所示，并在以下中描述:Zhang,R等，J.Am.Chem.Soc.,2008,130,5846-5847;Zhang L等，J.Am.Chem.Soc.,2005,127,4174-4175以及Tsai CH等，PNAS,2007,14598-14603。在一些实施方案中，核苷具有以下结构：

[1298] 

[1299] 其中B是碱基。

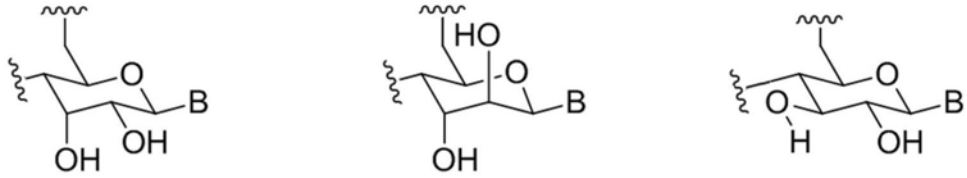
[1300] 基于甲酰基甘油的混合缩醛缩醛胺的柔性核酸(FNA)在以下中描述:Joyce GF等，PNAS,1987,84,4398-4402以及Heuberger BD和Switzer C,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,412-413。在一些实施方案中，核苷具有以下结构：

[1301] 

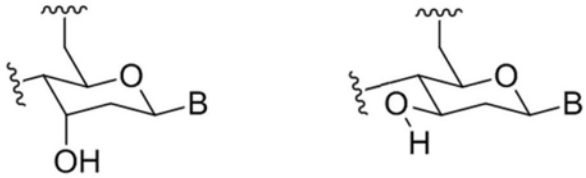
[1302] 其中B是碱基。

[1303] 修饰的糖和/或修饰的核苷和/或修饰的核苷酸的另外的非限制性实例包括己吡

喃糖基(6′至4′)、戊吡喃糖基(4′至2′)、戊吡喃糖基(4′至3′)、5′-脱氧-5′-C-丙二酰基、方酸二酰胺或丁呋喃糖基(3′至2′)糖。在一些实施方案中,修饰的核苷包含己吡喃糖基(6′至4′)糖,并具有下式中任一个的结构:

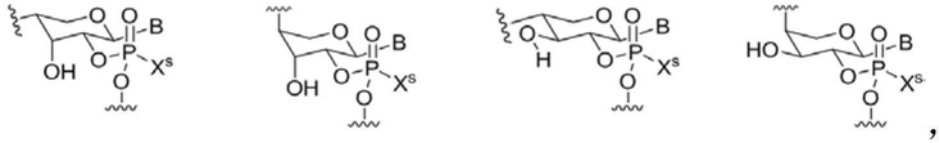


[1304]



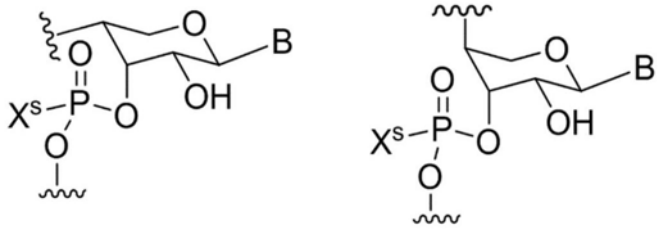
[1305] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团"-XLR^1",其中XLR^1等同于X-L-R^1,并且X、L和R^1如本文公开的式I中所定义,并且B是碱基。

[1306] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸包含戊吡喃糖基(4′至2′)糖,并具有下式中任一个的结构:

[1307] 

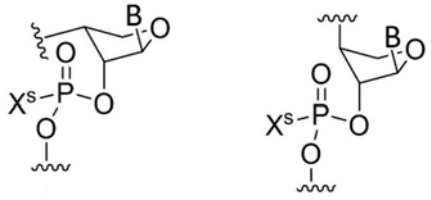
[1308] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团"-XLR^1",其中XLR^1等同于X-L-R^1,并且X、L和R^1如本文公开的式I中所定义,并且B是碱基。

[1309] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸包含戊吡喃糖基(4′至3′)糖,并具有下式中任一个的结构:

[1310] 

[1311] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团"-XLR^1",其中XLR^1等同于X-L-R^1,并且X、L和R^1如本文公开的式I中所定义,并且B是碱基。

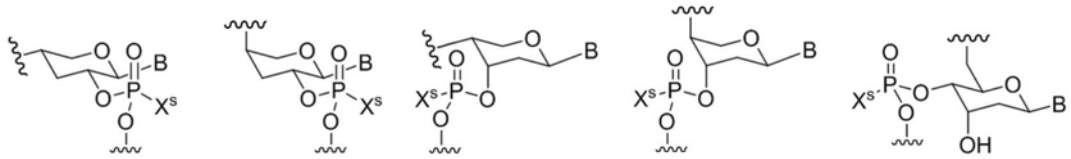
[1312] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸包含丁呋喃糖基(3′至2′)糖,并具有下式中任一个的结构:

[1313] 

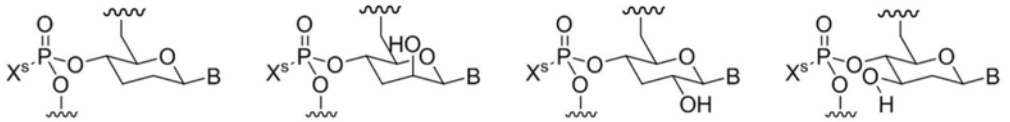
[1314] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团"-XLR^1",其中XLR^1等同于X-L-R^1,并且X、L和R^1

如本文公开的式I中所定义，并且B是碱基。

[1315] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸包含修饰的糖，并具有下式中任一个的结构：



[1316]

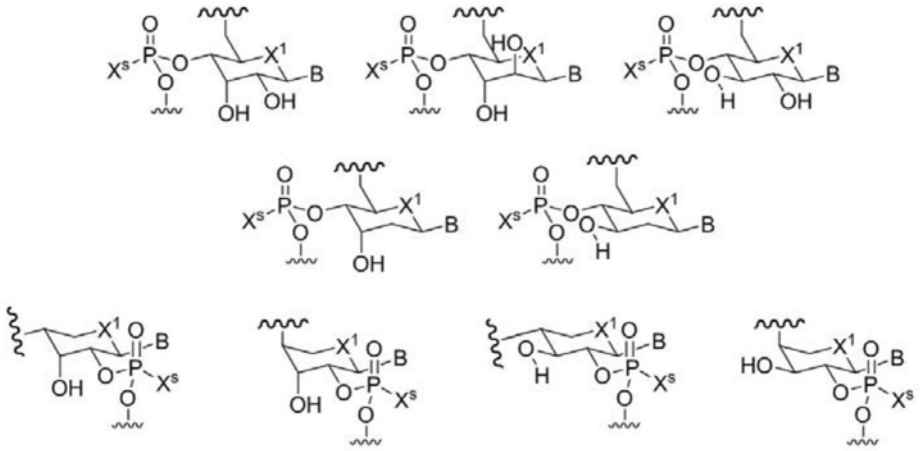


，

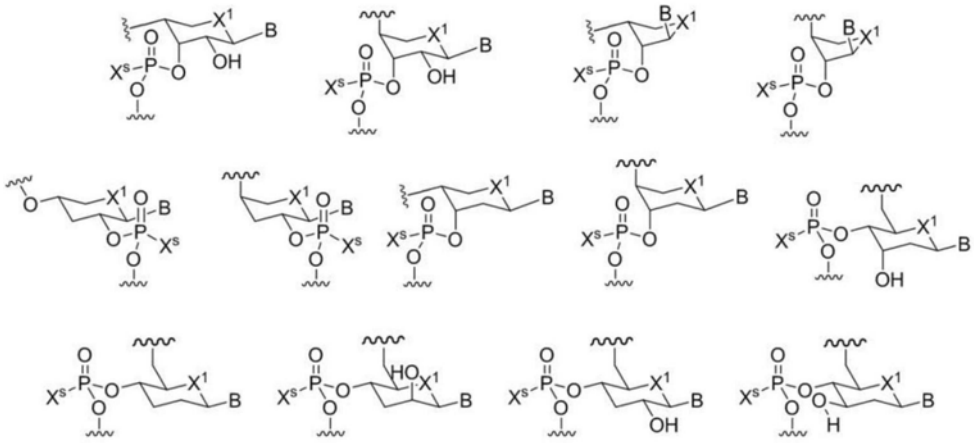
[1317] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，其中XLR^1等同于X-L-R^1，并且X、L和R^1如本文公开的式I中所定义，并且B是碱基。

[1318] 在一些实施方案中，糖部分中的一个或多个羟基任选且独立地被以下替代：卤素、R′、-$N(R')_2$、-OR′或-SR′，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

[1319] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸如下文所示，其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，其中XLR^1等同于X-L-R^1，并且X、L和R^1如本文公开的式I中所定义，B是碱基，并且X^1选自-S-、-Se-、-CH_2-、-NMe-、-NEt-和-NiPr-



[1320]



。

[1321] 在一些实施方案中，单链RNAi剂中至少1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、

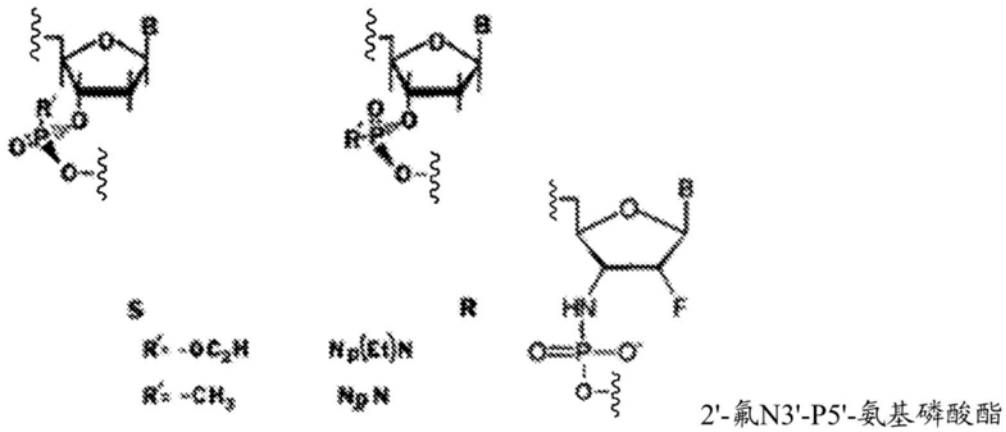
10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多(例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多)(包括端值)的糖是修饰的。在一些实施方案中,仅嘌呤残基是修饰的(例如约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基是修饰的)。在一些实施方案中,仅嘧啶残基是修饰的(例如约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基是修饰的)。在一些实施方案中,嘌呤残基与嘧啶残基两者均是修饰的。

[1322] 修饰的糖可以通过本领域已知的方法制备,所述方法包括但不限于:A.Eschenmoser,Science(1999),284:2118;M.Bohringer等,Helv.Chim.Acta(1992),75:1416-1477;M.Egli等,J.Am.Chem.Soc.(2006),128(33):10847-56;A.Eschenmoser in Chemical Synthesis:Gnosis to Prognosis,C.Chatgilialoglu和V.Sniekus编,(Kluwer Academic,Netherlands,1996),第293页;K.-U.Schoning等,Science(2000),290:1347-1351;A.Eschenmoser等,Helv.Chim.Acta(1992),75:218;J.Hunziker等,Helv.Chim.Acta(1993),76:259;G.Otting等,Helv.Chim.Acta(1993),76:2701;K.Groebke等,Helv.Chim.Acta(1998),81:375;以及A.Eschenmoser,Science(1999),284:2118。2′修饰的修饰可见于Verma,S.等Annu.Rev.Biochem.1998,67,99-134以及其中的所有参考文献。对核糖的特定修饰可见于以下参考文献中:2′-氟(Kawasaki等,J.Med.Chem.,1993,36,831-841)、2′-MOE(Martin,P.Helv.Chim.Acta1996,79,1930-1938)、“LNA”(Wengel,J.Acc.Chem.Res.1999,32,301-310)。在一些实施方案中,修饰的糖是以引用的方式并入本文的PCT公布号WO2012/030683中所述的和/或本文所述的那些糖中的任一个。在一些实施方案中,修饰的糖是以下任一项中所述的任何修饰的糖:Gryaznov,S;Chen,J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143;Hendrix等1997 Chem.Eur.J.3:110;Hyrup等1996 Bioorg.Med.Chem.4:5;Jepsen等2004 Oligo.14:130-146;Jones等J.Org.Chem.1993,58,2983;Koizumi等2003 Nuc.Acids Res.12:3267-3273;Koshkin等1998 Tetrahedron 54:3607-3630;Kumar等1998 Bioo.Med.Chem.Let.8:2219-2222;Lauritsen等2002 Chem.Comm.5:530-531;Lauritsen等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256;Mesmaeker等Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Morita等2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita等2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12:73-76;Morita等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226;Nielsen等1997 Chem.Soc.Rev.73;Nielsen等1997 J.Chem.Soc.Perkins Transl.1:3423-3433;Obika等1997 Tetrahedron Lett.38(50):8735-8;Obika等1998 Tetrahedron Lett.39:5401-5404;Pallan等2012 Chem.Comm.48:

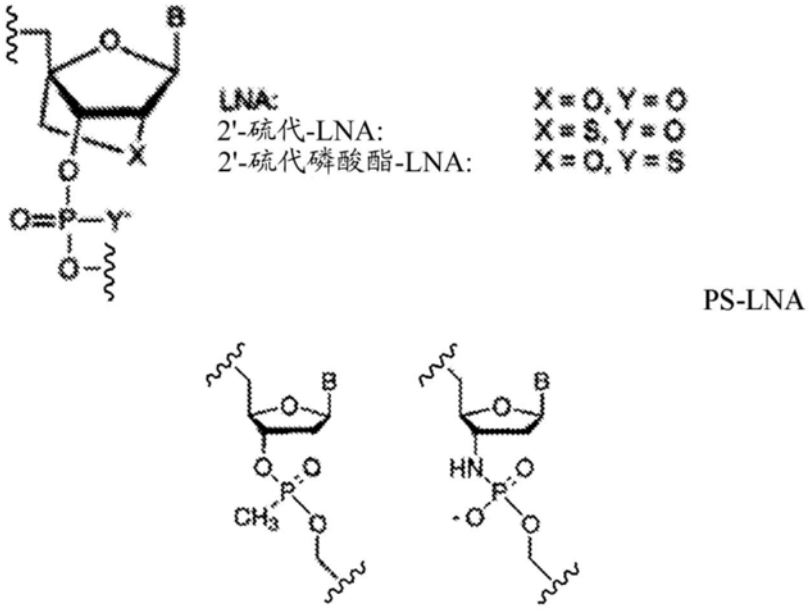
8195-8197;Petersen等2003 TRENDS Biotech.21:74-81;Rajwanshi等1999 Chem.Commun.1395-1396;Schultz等1996 Nucleic Acids Res.24:2966;Seth等2009 J.Med.Chem.52:10-13;Seth等2010 J.Med.Chem.53:8309-8318;Seth等2010 J.Org.Chem.75:1569-1581;Seth等2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22:296-299;Seth等2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1,e47;Seth,Punit P;Siwkowski,Andrew;Allerson,Charles R;Vasquez,Guillermo;Lee,Sam;Prakash,Thazha P;Kinberger,Garth;Migawa,Michael T;Gaus,Hans;Bhat,Balkrishen;等From Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh等1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh等1998 J.Org.Chem.63:10035-39;Singh等1998 J.Org.Chem.63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Ts′o等Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220;Van Aerschot等1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.34:1338;Vasseur等J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006;WO 20070900071;WO 20070900071;或WO 2016/079181。

[1323] 在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的戊糖或己糖部分。在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的戊糖部分。在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的己糖部分。在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的核糖或己糖醇部分。在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的核糖部分。在一些实施方案中,修饰的糖部分是任选取代的己糖醇部分。

[1324] 在一些实施方案中,示例性修饰的核苷酸选自:

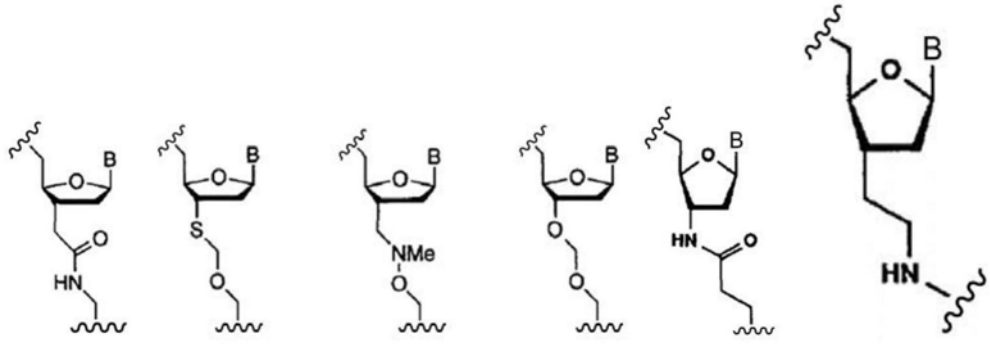


[1325]

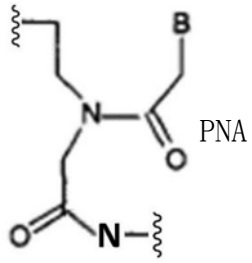


[1326] 在一些实施方案中,核苷酸具有选自以下任一个的结构:

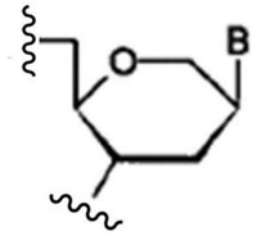
[1327]

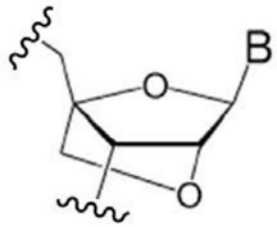
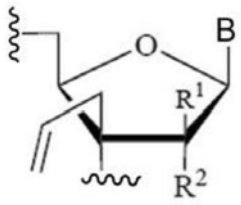
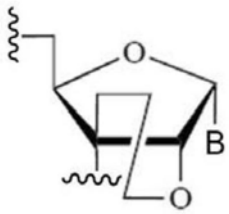


[1328]

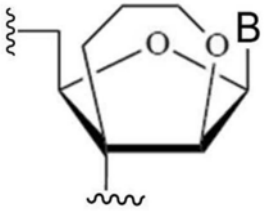
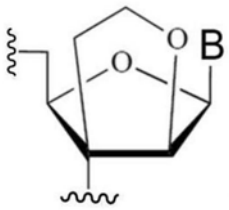


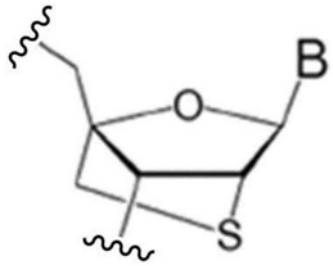
[1329] 在一些实施方案中,修饰的核苷具有选自以下结构:

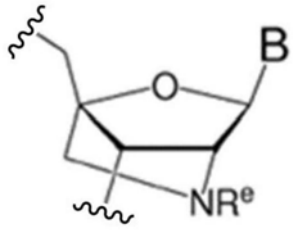
[1330]  HNA

[1331]  β-D-氧基-LNA  

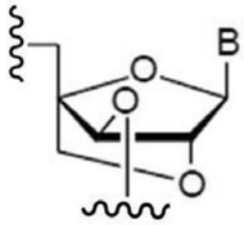
[1332] 其中R^1和R^2独立地是-H、-F、-OMe、-MOE或者取代或未取代的C_{1-6}烷基；

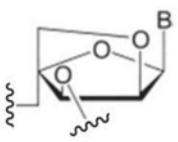
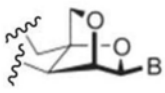
  2′-O,3′-C-连接的双环

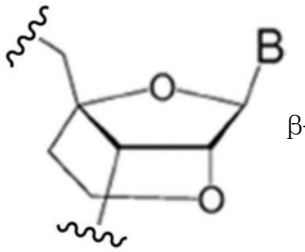
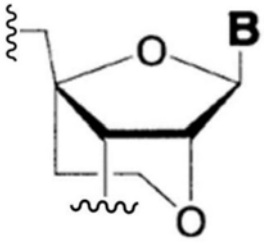
[1333]  β-D-硫代-LNA

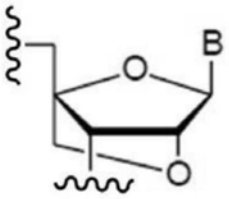
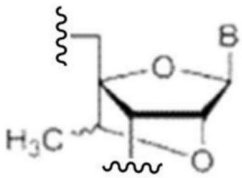
[1334]  β-D-氨基-LNA

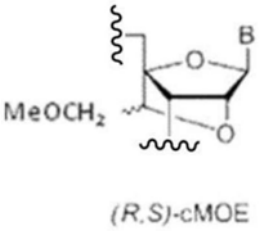
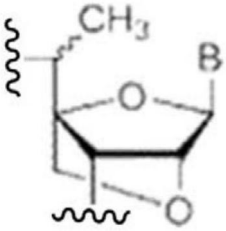
[1335] 其中R^e是取代或未取代的C_{1-6}烷基或H

[1336] 

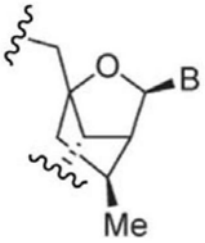
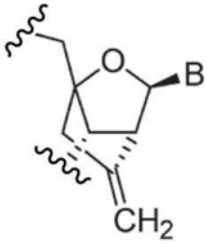
[1337] 木糖(xylo)-LNA[c]   α-L-LNA

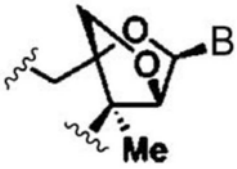
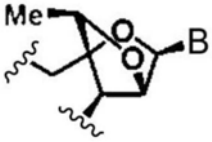
[1338] ENA  β-D-ENA 

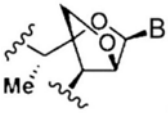
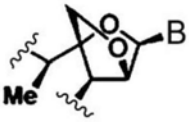
[1339]  磷酸甲乙酯-LNA  (R,S)-cEt

[1340]  (R,S)-cMOE  (R,S)-5′-Me-LNA

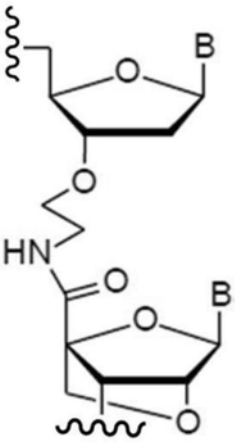
(R,S)-cMOE

[1341]  S-Me cLNA  亚甲基-cLNA

[1342]  3′-Me-α-L-LNA  R-6′-Me-α-L-LNA

[1343]  S-5′-Me-α-L-LNA  R-5(-Me-α-L-LNA。

[1344] 在一些实施方案中,核苷酸和相邻核苷具有以下结构:

[1345]  酰胺-连接的LNA

[1346] 在一些实施方案中，R^1是如定义和描述的R。在一些实施方案中，R^2是R。在一些实施方案中，R^e是R。在一些实施方案中，R^e是H、CH_3、Bn、$COCF_3$、苯甲酰基、苯甲基、茇-1-基羰基、茇-1-基甲基、2-氨基乙基。在一些实施方案中，核苷酸间键联或糖的非限制性实例是或包含以下任一种的组分：N-甲氨基甲酸酯、C3-酰胺、甲缩醛、硫代甲缩醛、MMI、PMO(二氨基磷酸酯连接的吗啉代)、PNA(肽核酸)、LNA、cMOE BNA、cEt BNA、α-L-NA或相关类似物、HNA、Me-ANA、MOE-ANA、Ara-FHNA、FHNA、R-6′-Me-FHNA、S-6′-Me-FHNA、ENA或c-ANA。在一些实施方案中，核苷酸间键联或糖的非限制性实例是或包含以下中所述的那些中的任一种：2005 J.Med.Chem.48:901-4;BMCL 2011 21:1122;BMCL 2011 21:588;BMCL 2012 22:296;Chattopadhyaya等2007 J.Am.Chem.Soc.129:8362;Chem.Bio.Chem.2013 14:58;Curr.Prot.Nucl.Acids Chem.2011 1.24.1;Egli等2011 J.Am.Chem.Soc.133:16642;Hendrix等1997 Chem.Eur.J.3:110;Hyrup等1996 Bioorg.Med.Chem.4:5;Imanishi 1997 Tet.Lett.38:8735;J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143;J.Med.Chem.2009 52:10;J.Org.Chem.2010 75:1589;Jepsen等2004 Oligo.14:130-146;Jones等J.Org.Chem.1993,58,2983;Jung等2014 ACIEE 53:9893;Kodama等2014 AGDS;Koizumi 2003 BMC 11:2211;Koizumi等2003 Nuc.Acids Res.12:3267-3273;Koshkin等1998 Tetrahedron 54:3607-3630;Kumar等1998 Bioo.Med.Chem.Let.8:2219-2222;Lauritsen等2002 Chem.Comm.5:530-531;Lauritsen等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256;Lima等2012 Cell 150:883-894;Mesmaeker等Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Migawa等2013 Org.Lett.15:4316;Mol.Ther.Nucl.Acids 2012 1:e47;Morita等2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita等2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12:73-76;Morita等2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226;Murray等2012 Nucl.Acids Res.40:6135;Nielsen等1997 Chem.Soc.Rev.73;Nielsen等1997 J.Chem.Soc.Perkins Transl.1:3423-3433;Obika等1997 Tetrahedron Lett.38(50):8735-8;Obika等1998 Tetrahedron Lett.39:5401-5404;Obika等2008 J.Am.Chem.Soc.130:4886;Obika等2011 Org.Lett.13:6050;Oestergaard等2014 JOC 79:8877;Pallan等2012 Biochem.51:7;Pallan等2012 Chem.Comm.48:8195-8197;Petersen等2003 TRENDS Biotech.21:74-81;Prakash等2010 J.Med.Chem.53:1636;Prakash等2015 Nucl.Acids Res.43:2993-3011;Prakash等2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26:2817-2820;Rajwanshi等1999 Chem.Commun.1395-1396;Schultz等1996 Nucleic Acids Res.24:2966;Seth等2008 Nucl.Acid Sym.Ser.52:553;Seth等2009 J.Med.Chem.52:10-13;Seth等2010 J.Am.Chem.Soc.132:14942;Seth等2010 J.Med.Chem.53:8309-8318;Seth等2010 J.Org.Chem.75:1569-1581;Seth等2011 BMCL 21:4690;Seth等2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22:296-299;Seth等2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1,e47;Seth等,Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh等1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh等1998 J.Org.Chem.63:10035-39;Singh等1998J.Org.Chem.63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Starrup等2010 Nucl.Acids Res.38:7100;Swayze等2007 Nucl.Acids Res.35:687;Ts′o等Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220;Van Aerschot等1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.34:1338;Vasseur等J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006;WO 20070900071;WO 2016/079181;US 6,326,199;US 6,066,500;和US 6,440,739，其各自的碱基和糖修饰均以引用的方式并入本文。

[1347] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何糖。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何糖与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；GC含量；长GC延伸；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。各种另外的糖在本领域进行了描述，并且可以根据本公开来使用。

[1348] 寡核苷酸的碱基序列

[1349] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分，其中一部分是至少15个连续碱基的跨度或具有1-5个错配的至少15个连续碱基的跨度。

[1350] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分，其中一部分是15个连续碱基的跨度或具有1-5个错配的15个连续碱基的跨度。

[1351] 单链RNAi剂的序列与转录物靶标具有足够的长度和同一性，以介导靶标特异性RNA干扰。在一些实施方案中，RNAi剂与转录物靶序列的一部分互补。

[1352] 单链RNAi剂的碱基序列与靶转录物的碱基序列互补。如本文所用，“靶转录物序列”、“靶序列”、“靶基因”等是指在基因转录过程中形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分，所述基因例如靶基因，包括作为初级转录产物的RNA加工的产物的mRNA。

[1353] 可以关于单链RNAi剂的链与靶序列之间或反义寡核苷酸与靶序列之间的碱基匹配在本文中使用术语“互补”、“完全互补”和“基本上互补”，如从其使用的上下文中可以理解的。当单链RNAi剂、反义寡核苷酸或其他寡核苷酸的每个碱基能够与靶链上的顺序碱基

进行碱基配对时，当最大对齐时，单链RNAi剂或反义寡核苷酸或其他寡核苷酸的链与靶序列的链互补。作为非限制性实例，如果靶序列具有例如5′-GCAUAGCGAGCGAGGGAAAAC-3′的碱基序列，则具有5′GUUUUCCCUCGCUCGCUAUGC-3′的碱基序列的寡核苷酸与这种靶序列互补或完全互补。当然，要注意的是用T取代U或反之亦然，不会改变互补量。

[1354] 如本文所用，与靶序列“基本上互补”的多核苷酸在很大程度上或大部分是互补的，但不是100％互补的。在一些实施方案中，基本上互补的序列(例如，单链RNAi剂的链或反义寡核苷酸)与和靶序列100％互补的序列具有1、2、3、4或5个错配。在单链RNAi剂的情况下，本公开指出在许多情况下5′末端核苷酸(N1)与靶序列的互补序列具有错配。同样，在单链RNAi剂中，3′-末端二核苷酸，如果存在的话，可以与靶序列的互补序列错配。作为非限制性实例，如果靶序列具有例如5′-GCAUAGCGAGCGAGGGAAAAC-3′的碱基序列，则具有5′TUUUUCCCUCGCUCGCUAUTU-3′的碱基序列的单链RNAi剂与这种靶序列基本上互补。

[1355] 本公开在表1A和其他地方呈现了各种单链RNAi剂和反义寡核苷酸和其他寡核苷酸，其各自都具有限定的碱基序列。在一些实施方案中，本公开涵盖具有以下碱基序列的任何寡核苷酸，所述碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何各种单链RNAi剂、反义寡核苷酸和其他寡核苷酸的碱基序列。在一些实施方案中，本公开涵盖具有以下碱基序列的任何寡核苷酸，所述碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何各种单链RNAi剂、反义寡核苷酸和其他寡核苷酸的碱基序列，其具有任何化学修饰、立体化学、格式、结构特征(例如，如果所述寡核苷酸是单链RNAi剂，则是5′-末端结构、5′-末端区域、5′核苷酸部分、种子区域、种子后区域、3′-末端区域、3′-末端二核苷酸、3′-末端帽或其任何结构、样式或部分)和/或本文所述的任何其他修饰(例如，与诸如靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分、脂质部分等的另一个部分的缀合；和/或多聚化)。

[1356] 在一些实施方案中，寡核苷酸的碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1357] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向ACVR2B，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1358] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOB，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1359] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向FXI，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1360] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向KRT，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1361] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向KRT14，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1362] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向MSTN，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1363] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向MSTN-R，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1364] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PCSK9，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列。

[1365] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAAGCTGGACAAGAAGCTA。

[1366] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AACCTTAGCTGGGTCTGCCA。

[1367] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGCAGCTTCTTGTCCAGC。

[1368] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGGGAGGCATCCTCGGCCT。

[1369] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGTTGGTCTGACCTCAGGG。

[1370] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AATAAAGCTGGACAAGAAGCTGCTAT。

[1371] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AATACTGTCCCTTTTAAGC。

[1372] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACACCACCCTCTCAACTTCA。

[1373] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACACCCATGTCCCCACTGGA。

[1374] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCGCCAAGGATGCACTGAGCAGC。

[1375] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACTTGTCCAGCTTTATTGG。

[1376] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCAGCGTGCAGGAGTCCCAGGTG。

[1377] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCAGCTTCTTGTCCAGC。

[1378] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCAGCTTCTTGTCCAGCT。

[1379] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCAGCTTCTTGTCCAG。

[1380] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCCACGGCTGAAGTTGGTC。

[1381] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCCATCGGTCACCCAGCCC。

[1382] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT。

[1383] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGCTTCTTGTCCAG。

[1384] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:AGCTTCTTGTCCAGCTTT。

[1385] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCTTCTTGTCCAGCTTTATTT。

[1386] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCTTCTTGTCCAGCT。

[1387] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCTTCTTGTCCAGCTTT。

[1388] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCTTCTTGTCCAGCTTTA。

[1389] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCATCCTCGGCCTCTGAA。

[1390] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCCAGCATGCCTGGAGGG。

[1391] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCCAGCATGCCTGGAGG。

[1392] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGGAGGCATCCTCGGCCTC。

[1393] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGGTTACATGAAGCACGC。

[1394] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGTCTCAGGCAGCCACGGC。

[1395] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGTCTCAGGCAGCCACG。

[1396] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGTCTCAGGCAGCCACGG。

[1397] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGTCCAGCTTTATTGGGAG。

[1398] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATAGCAGCTTCTTGTCGAGC。

[1399] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC。

[1400] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATAGCAGCTTCTTGTCCA。

[1401] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATAGCAGCTTCTTGTCCAG。

[1402] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATCCTTGGCGGTCTTGGTGG。

[1403] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATCGGTCACCCAGCCCCTGG。

[1404] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATCTTGTCCAGCTTTATTG。

[1405] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATGAAGCACGCCACCAAGA。

[1406] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATGCACTGAGCAGCGTGCAGGAGTCCCAGGTG。

[1407] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATGTCCAGCTTTATTGGGA。

[1408] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAATAAAGCTGGACAAGAAGCTA。

[1409] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACCAAGACCGCCAAGGATGCACTGAGCAG。

[1410] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACCCATTGGGACTGGGATC。

[1411] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACGCTGCTCAGTGCATCCT。

[1412] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACGGCTGAAGTTGGTCTGA。

[1413] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACTGAGAATACTGTCCCAA。

[1414] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACTGAGAATACTGTCCC。

[1415] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGCCGTGGCTGCCTGAGACCTCA。

[1416] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGCCGTGGCTGCCTGAGACCTCAA。

[1417] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGCTTCTTGTCCAGCTTTA。

[1418] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGCTTCTTGTCCAGCTT。

[1419] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGCTTCTTGTCCAGCTTT。

[1420] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGGGGCTGGGTGACCGATGGC。

[1421] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CAGTGCATCCTTGGCGGTCT。

[1422] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CATAGCAGCTTCTTGTCCAG。

[1423] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:CATCCTCGGCCTCTGAAGCT。

[1424] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CATCCTTGGCGGTCTTGGTG。

[1425] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CATCCTCGGCCTCTGAAGC。

[1426] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CATCCTTGGCGGTCTTGG。

[1427] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CATCGGTCACCCAGCCCCTG。

[1428] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCACCAAGACCGCCAAGGATGCAC。

[1429] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCACCTGGGACTCCTGCACG。

[1430] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCACCTGGGACTCCTGCAC。

[1431] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCACGGCTGAAGTTGGTCTG。

[1432] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGCTTTATTAGGGACAGC。

[1433] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGCTTTATTGGGAGGCC。

[1434] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGCTTTATTAGGGAC。

[1435] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGCTTTATTGGGAGGC。

[1436] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA。

[1437] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCATCGGTCACCCAGCCCCT。

[1438] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCATCGGTCACCCAGCCC。

[1439] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCTGGAGATTGCAGGAC。

[1440] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCGTGGCTGCCTGAGACCT。

[1441] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTCAGTCTGCTTCGCAC。

[1442] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTCAGTCTGCTTCGCACCTTC。

[1443] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCAGTCTGCTTCGCACCT。

[1444] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCCAGGCATGCTGGCCT。

[1445] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCCCAATAAAGCTGGACA。

[1446] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCGGCCTCTGAAGCTCG。

[1447] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCGGCCTCTGAAGCTCGG。

[1448] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCTGAAAGTGGATTACCA。

[1449] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTCTGAAGCTCGGGCAGAG。

[1450] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTGGAGATTGCAGGACCCA。

[1451] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTGGGACTCCTGCACGCTG。

[1452] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTTGCAGGAACCCCAGCA。

[1453] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTTGGCGGTCTTGGTGGCG。

[1454] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCTTGGCGGTCTTGGTGGC。

[1455] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGGCCTCTGAAGCTCGGGC。

[1456] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA。

[1457] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGGTCACCCAGCCCCTGGC。

[1458] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGTGCTTCATGTAACCCTGC。

[1459] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCAGGCAGCCACGGCT。

[1460] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCCTGCACGCTGCTCAGTG。

[1461] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCCTGCTTGACCACCCATT。

[1462] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:CTCCTTGGGTCCTGCAACTCCAGGGCTGC。

[1463] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTCGGCCTCTGAAGCTCGGG。

[1464] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTCTGAAGCTCGGGCAGAGG。

[1465] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGAAGCCATCGGTCACCCA。

[1466] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGCATGGCACCTCTGTTCC。

[1467] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGCCTCTAGGGATGAACTG。

[1468] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGCTGGGCCACCTGGGACT。

[1469] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGCTGGGCCACCTGGGAC。

[1470] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGAGATTGCAGGACCC。

[1471] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGAGCACCGTTAAGGACAAG。

[1472] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGCCTGCTGGGCCACCTG。

[1473] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGCCTCCCAATAAAGCTGGACA。

[1474] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGGACTCCTGCACGCT。

[1475] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTCAGCCGTGGCTGCCTGAGACCTCAATA。

[1476] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTCTTGTCCAGCTTTATTG。

[1477] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTCTTGTCCAGCTTTAT。

[1478] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTCTTGTCCAGCTTTATT。

[1479] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTGGCGGTCTTGGTGGCGT。

[1480] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTGGGTCCTGCAATCTCCAGGGCT。

[1481] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTGGTGGCGTGCTTCATG。

[1482] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGGTGGCGTGCTTCAT。

[1483] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGTCCAGCTTTATTG。

[1484] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGTCCAGCTTTATTGG。

[1485] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGTCCAGCTTTATTGGG。

[1486] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGTCCAGCTTTATTGGGA。

[1487] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTTGTCCTTAACGGTGCTCC。

[1488] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAAGCCATCGGTCACCCAG。

[1489] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAAGCCATCGGTCACCCA。

[1490] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAAGGGAGGCATCCTCGGCC。

[1491] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAAGTTGGTCTGACCTCAG。

[1492] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAAGTTGGTCTGACCTCA。

[1493] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GACCCTGAGGTCAGACCAA。

[1494] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGAACTCCTCTGTAGGCA。

[1495] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGAAGGGAGGCATCCTCG。

[1496] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGGCATCCTCGGCCTCTGA。

[1497] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGGTCTCAGGCAGCCACG。

[1498] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGGTCAGACCAACTTCA。

[1499] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGGTCTCAGGCAGCCACGG。

[1500] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GAGGTCTCAGGCAGCCAC。

[1501] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:GCACTGAGCAGCGTGCAGGAGTCCCAGGT。

[1502] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCAGCTTCTTGTCCAGCT。

[1503] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCAGCTTCTTGTCCAGCTT。

[1504] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCAGGAGTCCCAGGTGGCCCAGCAGG。

[1505] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCATCCTTGGCGGTCTTGG。

[1506] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCATCCTTGGCGGTCTTGGT。

[1507] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCATCCTTGGCGGTCTTG。

[1508] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACGGCTGAAGTTGGTCT。

[1509] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCATCGGTCACCCAGCCCC。

[1510] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCATCGGTCACCCAGCCC。

[1511] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA。

[1512] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCCTGGAGATTGCAGGACC。

[1513] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCGTGGCTGCCTGAGACCTCAAT。

[1514] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTGACAAAGGCCCTGTGA。

[1515] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTCCCAATAAAGCTGGA。

[1516] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTCTAGGGATGAACTGA。

[1517] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTCTGAAGCTCGGGCAGA。

[1518] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCGGTCTTGGTGGCGTGC。

[1519] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCGTGCTTCATGTAACCCTG。

[1520] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTCAGTGCATCCTTGGCG。

[1521] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTCAGTGCATCCTTGGC。

[1522] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTCCTGCTTGACCACCCAT。

[1523] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTGAAGTTGGTCTGACCTC。

[1524] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTGGCCTCCCAATAAAGCTGGACAAGAAG。

[1525] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTGGGCCACCTGGGAC。

[1526] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTAAAAGGGACAGTA。

[1527] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTAAAAGGGACAGTATT。

[1528] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTCAGAGGCCGAGGATG。

[1529] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTCTTGTCCAGCTTTA。

[1530] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTCTTGTCCAGCTTT。

[1531] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GCTTCTTGTCCAGCTTTAT。

[1532] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGACTCCTGCACGCTGCTCA。

[1533] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGAGCACCGTTAAGGACAAGT。

[1534] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGAGCAGCTGCCTCTAGGG。

[1535] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA。

[1536] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGAGGCATCCTCGGCCTCTG。

[1537] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGAGTCCCAGGTGGCCCAGCAGGC。

[1538] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA。

[1539] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GGCATCCTCGGCCTCTGAAG。

[1540] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:GGCCAGGGGCTGGGTGACCGATGGCTTCAG。

[1541] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCAGGGGCTGGGTGACCGATGGCTTCAGT。

[1542] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCTCCCAATAAAGCTGGACA。

[1543] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCTCCCAATAAAGCTGGACAAG。

[1544] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCTCCCAATAAAGCTGGACAAGAA。

[1545] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCGGTCTTGGTGGCGTGC。

[1546] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCGGTCTTGGTGGCGTGCT。

[1547] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCTGGGTGACCGATGGCTTCAGT。

[1548] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGACAGTATTCTCAGTGA。

[1549] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGACTCCTGCACGCTGCT。

[1550] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGACTCCTGCACGCTGCTC。

[1551] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGAGGCATCCTCGGCCTCT。

[1552] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGCCTCCCAAGGCAAACCC。

[1553] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGCTCCTGCTTGACCACC。

[1554] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGCTGCATGGCACCTCTGT。

[1555] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGCTGGGTGACCGATGGC。

[1556] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGTCTGACCTCAGGGTCCA。

[1557] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGTCTCAGGCAGCCACGG。

[1558] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGTCTTGGTGGCGTGCTTCA。

[1559] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTCCAGCTTTATTGGGAGG。

[1560] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTATTGGGAGGC。

[1561] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTG。

[1562] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGG。

[1563] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGA。

[1564] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGAG。

[1565] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGAGGC。

[1566] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGAGGCCA。

[1567] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGAGGCCT。

[1568] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCAGCTTTATTGGGAT。

[1569] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCCCAGGTGGCCCAGCAG。

[1570] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCTCAGGCAGCCACGGCTG。

[1571] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTCTTGGTGGCGTGCTTCAT。

[1572] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTGCAGGAGTCCCAGGTGG。

[1573] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTGCATCCTTGGCGGTCTTG。

[1574] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTGCATCCTTGGCGGTCTT。

[1575] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTTCCTGGAGCAGCTGCCT。

[1576] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTTGCTTAAAAGGGACAGTATTCTC。

[1577] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：GTTTATGCCCCTGGGCCTGA。

[1578] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：TCTTGTCCAGCTTTATTGG。

[1579] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向APOC3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:TCTTGTCCAGCTTTATT。

[1580] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TCTTGTCCAGCTTTATTG。

[1581] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGGCGGTCTTGGTGGCGTG。

[1582] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGGGTCCTGCAATCTCCAGGGCT。

[1583] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGGTCTGACCTCAGGGTCC。

[1584] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGGTCTGACCTCAGGGTC。

[1585] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGGTGGCGTGCTTCATGTA。

[1586] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTCCAGCTTTATTGGG。

[1587] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTCCAGCTTTATTGGGA。

[1588] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTCCAGCTTTATTGGGAG。

[1589] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向APOC3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTCCTTAACGGTGCTC。

[1590] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAAGGCATGAAGCAGGAA。

[1591] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAAGGCATGAAGCAGGAACA。

[1592] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AACGTCTCCATGGCGGGGGTAACAAGA。

[1593] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCATGAAGCAGGAAC。

[1594] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCATGAAGCAGGAACAT。

[1595] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCCACTGTAGAAAGGCATGAA。

[1596] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCCACTGTAGAAAGGCATGAAG。

[1597] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCCACTGTAGAAAG。

[1598] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAGGCCACTGTAGAAAGG。

[1599] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGGCCACTGTAGAAAGGC。

[1600] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGGCCACTGTAGAAAGGCA。

[1601] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGGGACCCTCTGCACTGGG。

[1602] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AAGGGCATGAAGCAGGAACA。

[1603] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCCCCGCCATGGAGACGT。

[1604] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCCCCGCCATGGAGACG。

[1605] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCCCCGCCATGGAGACGTT。

[1606] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCCCGCGGTCCATCCTCAGGTCCAGC。

[1607] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCCTGCCTCAGTGTCTCG。

[1608] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCTGAGGATGGACCGCG。

[1609] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACCTGAGGATGGACCGCGGG。

[1610] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACGTTGTCACTCACTCCTCC。

[1611] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGGAA。

[1612] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACTGTAGAAAGGCATGAA。

[1613] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ACTGTAGAAAGGCATGAAGC。

[1614] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGAAAGGCATGAAGCAGGA。

[1615] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGAAAGGCATGAAGCAGGAA。

[1616] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGAAAGGCATGAAGCAGGAACATA。

[1617] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGAAAGGCATGAAGCAG。

[1618] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:AGAAAGGCATGAAGCAGG。

[1619] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AAATGCCTTTCTACAGTGGCA。

[1620] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AATCATGCCTTTCTACAGTGGCA。

[1621] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ACATGGGCCAGCCTACCCCC。

[1622] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ACCTGTGAGGTCACCCACTG。

[1623] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATCTTGTTACCCCCGCCATG。

[1624] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:ATGCCTTTCTACAGTGGCA。

[1625] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGATT。

[1626] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATTT。

[1627] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGCCACTGTAGAAAGGCATGATT。

[1628] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TCATGCCTTTCTACAGTGGCA。

[1629] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGCCACTGTAGAAAGGCATTT。

[1630] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGAGGCTGGGATCCTCCACG。

[1631] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1632] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCGAGCCTGGGCGAGAGGG。

[1633] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCGCTCTCTACCCTGCCTC。

[1634] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGCTGGTGGACATTGGCCGG。

[1635] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCATGAAGCAGGAACA。

[1636] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCATGAAGCAGGAACATA。

[1637] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:AGGCCACTGTAGAAAGGCATGAAGC。

[1638] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGGCCACTGTAGAAAGGC。

[1639] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGGCCACTGTAGAAAGGCAT。

[1640] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGGCTGGGATCCTCCACGTC。

[1641] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：AGGGACCCTCTGCACTGGGC。

[1642] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATAAGGCCACTGTAGAAAGG。

[1643] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATAAGGCCACTGTAGAAA。

[1644] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATCTTGTTACCCCCGCCATG。

[1645] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATGACACCAGGAAGCCCAGTGCAGAGG。

[1646] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATGTTCCGACTCCTGGCC。

[1647] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：ATTTGGGACCTGGAGGCGGG。

[1648] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACATGGGCCAGCCTACCCC。

[1649] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACCCCTTCCCACAGCATGG。

[1650] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGGA。

[1651] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACTGTAGAAAGGCATGA。

[1652] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CACTGTAGAAAGGCATGAAG。

[1653] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CATGAAGCAGGAACATAC。

[1654] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CATGAAGCAGGAACATACCA。

[1655] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG。

[1656] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CCACTGTAGAAAGGCATG。

[1657] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:CCACTGTAGAAAGGCATGAA。

[1658] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCAGCACCTTGAGATCCGGG。

[1659] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCAGCACCTTGAGATCCGG。

[1660] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCCCAGGCAGGAGCCAAGCACAGCAG。

[1661] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCCCGCCATGGAGACGT。

[1662] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCCCGCCATGGAGACGTTT。

[1663] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCCGCCATGGAGACGTT。

[1664] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCCTGCCTCAGTGTCTCGGC。

[1665] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCGACTCCTGGCCTTCCGCA。

[1666] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCGACTCCTGGCCTTCCGC。

[1667] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTCAGTGTCTCGGCCAGGG。

[1668] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGAGGATGGACCGCGGGG。

[1669] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGCCTCAGTGTCTCGGCC。

[1670] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGCTGTGCTTGGCTCCT。

[1671] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGCTGTGCTTGGCTCCTG。

[1672] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGGGCGAGAGGGTGTCCA。

[1673] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGTGAGGTCACCCACTGC。

[1674] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CCTGTTGGCTGCTCACTGGC。

[1675] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CGAACTGCACCCCTTCCCAC。

[1676] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CGACCTCAGGATCCATCCCT。

[1677] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGACTCCTGGCCTTCCGCAC。

[1678] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1679] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CGGCCAGGGCATTCCCAGCG。

[1680] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCAGAGGCTGGGATCCTCC。

[1681] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCAGGCAGCGGGTCGCCCC。

[1682] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCCTGCTGTGCTTGGCTCC。

[1683] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCGGCCAGGGCATTCCCA。

[1684] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTCTGCTGGACAGCCCTTGG。

[1685] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGAGGATGGACCGCGGG。

[1686] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCACTGGGCTTCCTGGT。

[1687] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCACTGGGCTTCCTGGTG。

[1688] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCCTCAGTGTCTCGGCCA。

[1689] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTAGACTCGCCTCCTC。

[1690] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTCCAGCGGGATACCG。

[1691] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTCCAGCGGGATACCGG。

[1692] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTGGACAGCCCTTGGG。

[1693] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTGGACAGCCCTTGGGG。

[1694] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGCTGTGCTTGGCTCCTGC。

[1695] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分：CTGGACCTGAGGATGGACCG。

[1696] 在一些实施方案中，寡核苷酸靶向PNPLA3，并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:CTGGGCATGGCGACCTCAGG。

[1697] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGGTGGACATTGGCCGGGA。

[1698] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGTAGAAAGGCATGAAGCA。

[1699] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGTAGAAAGGCATGAAGCAGGAAC。

[1700] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGTAGAAAGGCATGAAG。

[1701] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGTAGAAAGGCATGAAGCA。

[1702] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTGTTGGCTGCTCACTGGCA。

[1703] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTGTTACCCCCGCCATGG。

[1704] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:CTTGTTACCCCCGCCATGGA。

[1705] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GAAAGGCATGAAGCAGGA。

[1706] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GAAAGGCATGAAGCAGGAAC。

[1707] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GAAGCCCAGTGCAGAGGGTCCCTTACT。

[1708] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GAAGGGCATGAAGCAGGAAC。

[1709] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACCCTCTGCACTGGGCTTC。

[1710] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACCCTCTGCACTGGGCT。

[1711] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACCTGAGGATGGACCGC。

[1712] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACCTGAGGATGGACCGCGG。

[1713] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACGAACTGCACCCCTTCCC。

[1714] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GACTCCTGGCCTTCCGCACA。

[1715] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GATAAGGCCACTGTAGAAAG。

[1716] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCACTGGGCTTCCTGGTGT。

[1717] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCAGAGACCCTGTCGGAGG。

[1718] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCATGAAGCAGGAACATACC。

[1719] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCATGAAGCAGGAACATA。

[1720] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1721] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGAAGCAG。

[1722] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1723] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAACGCAT。

[1724] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGCCAT。

[1725] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGCCATGA。

[1726] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGAATGA。

[1727] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGC。

[1728] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCA。

[1729] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCAA。

[1730] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCAGG。

[1731] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCAT。

[1732] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1733] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATCA。

[1734] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATG。

[1735] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1736] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGAA。

[1737] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGAAG。

[1738] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCATGT。

[1739] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCGG。

[1740] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCGTGA。

[1741] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCTT。

[1742] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGCTTGA。

[1743] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGGAT。

[1744] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAAAGGTATGA。

[1745] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAATGGCAT。

[1746] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCACTGTAGAGAGGCATGA。

[1747] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTCAGTGTCTCGGCCAGG。

[1748] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTGGGCGAGAGGGTGTCC。

[1749] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCCTGTTGGCTGCTCACTGG。

[1750] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCGCTCTCTACCCTGCCTCA。

[1751] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTCCAGCGGGATACCGGA。

[1752] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTCGGCCTCCAGTTCCA。

[1753] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTGGTGGACATTGGCCGGG。

[1754] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTGTAGCGAGCCTGGGCG。

[1755] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GCTGTGCTTGGCTCCTGCC。

[1756] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGACCCTCTGCACTGGGC。

[1757] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGACCCTCTGCACTGGGCTT。

[1758] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGACCTGAGGATGGACCGC。

[1759] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGACCTGAGGATGGACCGCG。

[1760] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGATAAGGCCACTGTAGAAA。

[1761] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCATGAAGCAGGAACAT。

[1762] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCATGAAGCAGGAACATAC。

[1763] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCACTGTAGAAAGGCATGAAGCA。

[1764] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCACTGTAGAAAGGCATG。

[1765] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCACTGTAGAAAGGCA。

[1766] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1767] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGCTGGGATCCTCCACGTCA。

[1768] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGACCCTCTGCACTGGGCT。

[1769] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGAGGCCTGTTGGCTGCTC。

[1770] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGATCCTCCACGTCACAG。

[1771] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGCGAGAGGGTGTCCAGG。

[1772] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGGTGGCCTCTGCTTTGGTC。

[1773] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGTCTCTGCTGGACAGCCCT。

[1774] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包

含以下的一部分:GGTGGACATTGGCCGGGAG。

[1775] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GGTGGCCTCTGCTTTGGTCT。

[1776] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCAG。

[1777] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCAGGAACA。

[1778] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCAGGAACAT。

[1779] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGC。

[1780] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCA。

[1781] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCAG。

[1782] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTAGAAAGGCATGAAGCAGG。

[1783] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTCACTGTAGAAAGGCATGA。

[1784] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTGCTTGGCTCCTGCCTGG。

[1785] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTGCTTGGCTCCTGCCTGGG。

[1786] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTTACCCCCGCCATGGAGA。

[1787] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTTCCGACTCCTGGCCTTC。

[1788] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:GTTCCGACTCCTGGCCTTCC。

[1789] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TACCCCCGCCATGGAGACG。

[1790] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TCCGACTCCTGGCCTTCCG。

[1791] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTTACCCCCGCCATGG。

[1792] 在一些实施方案中,寡核苷酸靶向PNPLA3,并且其碱基序列是以下、包含以下或包含以下的一部分:TGTTACCCCCGCCATGGAG。

[1793] 在一些实施方案中,本公开公开了本文所述序列的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开公开了本文所述序列的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物

的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所述序列的寡核苷酸是单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述序列的寡核苷酸是指导RNA酶H介导的敲低的反义寡核苷酸。在一些实施方案中，所述序列的寡核苷酸同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。在一些实施方案中，所述序列的寡核苷酸包含本文所述的任何结构(例如，本文所述的任何5′-末端结构，5′-末端区域，5′核苷酸部分，种子区域，种子后区域，3′-末端二核苷酸，3′-末端帽或这些结构中的任一个的任何部分，或者任何化学、立体化学、附加化学部分等)。如果寡核苷酸是ssRNAi剂，则所述序列之前可以是T(作为非限制性实例，2′-脱氧T、5′-(R)-Me OH T、5′-(R)-Me PO T、5′-(R)-Me PS T、5′-(R)-Me PH T、5′-(S)-Me OH T、5′-(S)-Me PO T、5′-(S)-Me PS T或5′-(S)-PH T)或者第一个核碱基被T(作为非限制性实例，2′-脱氧T、5′-(R)-Me OH T、5′-(R)-Me PO T、5′-(R)-Me PS T、5′-(R)-Me PH T、5′-(S)-Me OH T、5′-(S)-Me PO T、5′-(S)-Me PS T或5′-(S)-PH T)替代，并且/或者之后是3′-末端二核苷酸(例如，作为非限制性实例：TT、UU、TU等)。在各种序列中，U可以被T替代，或反之亦然，或者序列可以包含U和T的混合物。在一些实施方案中，寡核苷酸的长度不超过总计约49、45、40、30、35、25、23个核苷酸。在一些实施方案中，部分是具有0-3个错配的总计至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸的跨度。在一些实施方案中，部分是具有0-3个错配的总计至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸的跨度，其中具有0个错配的跨度是互补的，并且具有1个或多个错配的跨度是基本上互补的序列的非限制性实例。在一些实施方案中，其中上述序列以5′-末端的U开始，所述U可以缺失和/或被另一个碱基替代。在一些实施方案中，本公开涵盖具有以下碱基序列的任何寡核苷酸，所述碱基序列是以下或包含以下或包含以下的一部分：具有本文公开的格式或格式的一部分的本文公开的任何寡核苷酸。

[1794] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分，其中一部分是15个连续碱基的跨度或具有1-5个错配的15个连续碱基的跨度。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；GC含量；长GC延伸；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[1795] 下表1A中公开了具有各种碱基序列的寡核苷酸的非限制性实例。

[1796]

表 1A. 寡核苷酸。

第 1 部分. ACVR2B 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-1927	GGGACACCCGCUCCUCCACUU	POfG * fG * fGmA * mCmA * mCmC * mCfGfCmU * mCfCmU * fC * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1928	AGGGACACCCGCUCCUCCAUU	POfA * fG * fGmG * mAmC * mAmC * mCfCfGmC * mUfCmC * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1929	AUCAGGGACACCCGCUCCUUU	POfA * fU * fCmA * mGmG * mGmA * mCfAfCmC * mCfGmC * fU * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1930	UCUUGUGCACCACCACCUCUU	POfU * fC * fUmU * mGmU * mGmC * mAfCfCmA * mCfCmA * fC * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1931	CCUGGAGGGUUUCCCUGGCUUU	POfC * fC * fUmG * mGmA * mGmG * mUfUfUmC * mCfCmU * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1932	CUGGAGGGUUUCCCUGGCUCUU	POfC * fU * fGmG * mAmG * mGmU * mUfUfCmC * mCfUmG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1933	CCGUGGGUGUCCCCUGGAGUU	POfC * fC * fGmU * mGmG * mGmU * mGfUfCmC * mCfCmU * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1934	GGACACCCGCUCCUCCACAUU	POfG * fG * fAmC * mAmC * mCmC * mGfCfUmC * mCfUmC * fC * mA * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1935	GUCCGUGGGUGUCCCCUGGUU	POfG * fU * fCmC * mGmU * mGmG * mGfUfGmU * mCfCmC * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1936	CCCAGCACUCCUCGAUGGUUU	POfC * fC * fCmA * mGmC * mAmC * mUfCfCmU * mCfGmA * fU * mG * fG * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1937	CCCCCGAGCCUUGAUCUCCUU	POfC * fC * fCmC * mCmG * mAmG * mCfCfUmU * mGfAmU * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1938	GCUGGGCCAGGCCCGGGUGUU	POfG * fC * fUmG * mGmG * mCmC * mAfGfGmC	XXOXOXOXOOOXOOXXXX

[1797]

		* mCfCmG * fG * mG * fU * mG * mUmU	XO
WV-1939	GACACCCGCUCCUCCACACUU	POfG * fA * fCmA * mCmC * mCmG * mCfUfCmC * mUfCmC * fA * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1940	UGCGCUCCAGCUCCCAGUUUU	POfU * fG * fCmG * mCmU * mCmC * mAfGfCmU * mCfCmC * fA * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1941	CACUCCCGUGUCUCAGCCUUU	POfC * fA * fCmU * mCmC * mCmG * mUfGfUmC * mUfCmA * fG * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1942	UGGUGGGCCUCAUCUUCUUU U	POfU * fG * fGmU * mGmG * mGmC * mCfUfCmA * mUfCmU * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1943	AGGGAAAGGCCCCCGAUGGU U	POfA * fG * fGmG * mAmA * mAmG * mGfCfCmC * mCfCmG * fA * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1944	ACUGCUUGUCCUGGAGUGGU U	POfA * fC * fUmG * mCmU * mUmG * mUfCfCmU * mGfGmA * fG * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1945	GCUCCAGGCCGCUCUGGUUUU	POfG * fC * fUmC * mCmA * mGmG * mCfCfGmC * mUfCmU * fG * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1946	GGGAUGGUGGUGGAGGCCCU U	POfG * fG * fGmA * mUmG * mGmU * mGfGfUmG * mGfAmG * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXX XO
WV-1990	AGGGAAAGGCCCCCGAUGGU U	POmA * fG * mGfG * mAfA * mAfG * mGfC * fCfC * mCfC * mG * fA * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XO
WV-1991	ACUGCUUGUCCUGGAGUGGU U	POmA * fC * mUfG * mCfU * mUfG * mUfC * fCfU * mGfG * mA * fG * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XO
WV-1992	GCUCCAGGCCGCUCUGGUUUU	POmG * fC * mUfC * mCfA * mGfG * mCfC * fGfC * mUfC * mU * fG * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XO
WV-1993	GGGAUGGUGGUGGAGGCCCU U	POmG * fG * mGfA * mUfG * mGfU * mGfG * fUfG * mGfA * mG * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XO
WV-4264	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	POT * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO XX
WV-4265	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	POT * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC	XXOXOXOXOXOXOXOOO

[1798]

		* mAfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XX
WV-4266	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	POT * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4267	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	POT * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4268	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	POT * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4269	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	POT * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mUfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4270	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	POT * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mG * fC * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XX
WV-4271	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	POT * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4272	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	POT * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XX
WV-4273	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	POT * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4274	TGACACCCGCUCCUCCACATU	POT * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XX
WV-4275	TGACACCCGCUCCUCCACATU	POT * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mCfCmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-4276	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	POT * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XX
WV-4277	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	POT * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XX
WV-6057	TAGGAGGCUUCCCUGGCUCAA TU	T * fA * mGfG * mAfG * mGfC * mUfU * mCfC * mCfUmGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OOXX
WV-6058	TGGAGGCUUCCCUGGCUCAAA TU	T * fG * mGfA * mGfG * mCfU * mUfC * mCfC * mUfGmGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OOXX

[1799]

WV-6059	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCAA TU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OOXX
WV-6060	TGGAGGUUUCCCUGGCUCAAA TU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OOXX
WV-6061	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCAA TU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfUmGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OOXX
WV-6062	TGGAGGUUUCCCUGGCUCAAA TU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfGmGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OOXX

表 1A. 寡核苷酸。

第 2 部分. APOB 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-2112	GCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2113	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2146	GCCUCAGUCUGCUUCGCACTU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * mC * fG * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-2147	GCCUCAGUCUGCUUCGCATUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * mC * fG * mC * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2148	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCTU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXX

[1800]

		* A * C * C * T * T * C * T * mU	
WV-2149	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTTUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXO
WV-2390	GCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	mG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2391	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCUU	mG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXO

表 1A. 寡核苷酸。

第 3 部分. FXI (因子 XI)寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-2158	UGGUAAUCCACUUUCAGAGUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2159	UGGUAAUCCACUUUCAGAGGTTTUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * C * A * G * A * G * G * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXXXXO
WV-2160	UGGUAAUCCACUUUCAGAGTU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-2161	UGGUAAUCCACUUUCAGATUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2162	UGGUAAUCCACUUUCAGAG	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

[1801]

	GTTTTU	mCfU * mUfU * C * A * G * A * G * G * T * T * T * T * mU	XX
WV-3969	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod035L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2405	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2406	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2407	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L003Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2422	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2426	TGGTAATCCACT TTCAGAGG	L003Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2428	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2430	CCUCUGAAAGUGGAUUACCA	rC rC rU rC rU rG rA rA rA rG rU rG rG rA rU rU rA rC rC rA	OOOOOOOOO OOOOOOOOO
WV-2543	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	L001mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2544	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	L001mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX

[1802]

		* m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	
WV-2545	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2546	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3970	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod036L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-5287	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod034L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7297	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7298	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7299	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod040L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7300	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod041L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

表 1A. 寡核苷酸。

[1803]

第 4 部分. KRT 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-5065	TAUAGGCUCCCCCAGAGGATU	T * fA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfA * mGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5066	TCAUAGGCUCCCCCAGAGGTU	T * fC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfC * mAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5067	TCCAUAGGCUCCCCCAGAGTU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5068	TCCCAUAGGCUCCCCCAGATU	T * fC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5069	TACCCAUAGGCUCCCCCAGTU	T * fA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5070	TAACCCAUAGGCUCCCCCATU	T * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5071	TCAACCCAUAGGCUCCCCCTU	T * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5072	TCCAACCCAUAGGCUCCCCTU	T * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5073	TCCCAACCCAUAGGCUCCCTU	T * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5074	TCCCCAACCCAUAGGCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5075	TCCCCCAACCCAUAGGCUCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5076	TCCCCCCAACCCAUAGGCUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5077	TGCCCCCCCAACCCAUAGGCTU	T * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX

[1804]

		* mCfA * mUfAmGfGmC * T * mU	
WV-5078	TCGCCCCCCAACCCAUAGGTU	T * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfUmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5079	TCCGCCCCCCCAACCCAUAGTU	T * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfAmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5080	TGCCGCCCCCCCAACCCAUATU	T * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5081	TAGCCGCCCCCCCAACCCAUTU	T * fA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5082	TUAGCCGCCCCCCCAACCCATU	T * fU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5083	TAUAGCCGCCCCCCCAACCCTU	T * fA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfAmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5084	TCAUAGCCGCCCCCCCAACCTU	T * fC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfAmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5085	TCCAUAGCCGCCCCCCAACTU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfCmAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5086	TGCCAUAGCCGCCCCCCAATU	T * fG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5111	TAUAGGCUCCCCCCAGAGGAGA TU	T * fA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfA * mGfAmGfGmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5112	TCAUAGGCUCCCCCCAGAGGAG TU	T * fC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfC * mAfGmAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5113	TCCAUAGGCUCCCCCCAGAGGA TU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfAmGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5114	TCCCAUAGGCUCCCCCCAGAGG TU	T * fC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfCmAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5115	TACCCAUAGGCUCCCCCCAGAG TU	T * fA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfCmCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX

[1805]

WV-5116	TAACCCAUAGGCUCCCCCAGATU	T * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfCmCfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5117	TCAACCCAUAGGCUCCCCCAGTU	T * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfCmCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5118	TCCAACCCAUAGGCUCCCCCATU	T * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfCmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5119	TCCCAACCCAUAGGCUCCCCCTU	T * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfUmCfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5120	TCCCCAACCCAUAGGCUCCCCTU	T * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfCmUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5121	TCCCCCAACCCAUAGGCUCCCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfGmCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5122	TCCCCCCAACCCAUAGGCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5123	TGCCCCCCAACCCAUAGGCUCTU	T * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfAmGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5124	TCGCCCCCCAACCCAUAGGCUTU	T * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfUmAfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5125	TCCGCCCCCCAACCCAUAGGCTU	T * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfAmUfA mGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5126	TGCCGCCCCCCCAACCCAUAGGTU	T * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfCmAfU mAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5127	TAGCCGCCCCCCCAACCCAUAGTU	T * fA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfCmCfA mUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5128	TUAGCCGCCCCCCCAACCCAUATU	T * fU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfCmCfC mAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5129	TAUAGCCGCCCCCCCAACCCAUTU	T * fA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfAmCfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5130	TCAUAGCCGCCCCCCCAACCCATU	T * fC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO

[1806]

	TU	* mCfC * mCfAmAfC mCfCmA * T * mU	XX
WV-5131	TCCAUAGCCGCCCCCCCAACCC TU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfCmAfA mCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5132	TGCCAUAGCCGCCCCCCCAACC TU	T * fG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfCmCfA mAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5133	TCGCCAUAGCCGCCCCCCCAAC TU	T * fC * mGfC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfCmCfC mAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5134	TCCGCCAUAGCCGCCCCCCCAA TU	T * fC * mCfG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfCmCfC mCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX

表 1A. 寡核苷酸。

第 5 部分. KRT14 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-1947	AGCCGCCCCCCAACCCAUAUU	POfA * fG * fCmC * mGmC * mCmC * mCfC fCmA * mAfCmC * fC * mA * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXXO
WV-1948	AGGUAGUCAUGGUGCAGAGU U	POfA * fG * fGmU * mAmG * mUmC * mAfU fGmG * mUfGmC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXXO
WV-1949	CAACCCAUAGGCUCCCCCAUU	POfC * fA * fAmC * mCmC * mAmU * mAfGfGmC * mUfCmC * fC * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXXO
WV-1950	CAGGUAGUCAUGGUGCAGAUU	POfC * fA * fGmG * mUmA * mGmU * mCfAfUmG * mGfUmG * fC * mA * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXXO
WV-1951	CCAACCCAUAGGCUCCCCCUU	POfC * fC * fAmA * mCmC * mCmA * mUfA	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXXO

[1807]

		fGmG * mCfUmC * fC * mC * fC * mC * mUmU	
WV-1952	CCCAACCCAUAGGCUCCCCUU	POfC * fC * fCmA * mAmC * mCmC * mAfU fAmG * mGfCmU * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1953	CCCCAACCCAUAGGCUCCCUU	POfC * fC * fCmC * mAmA * mCmC * mCfA fUmA * mGfGmC * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1954	CCCCCAACCCAUAGGCUCCUU	POfC * fC * fCmC * mCmA * mAmC * mCfC fAmU * mAfGmG * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1955	CCCCCCAACCCAUAGGCUCUU	POfC * fC * fCmC * mCmC * mAmA * mCfCfCmA * mUfAmG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1956	CCGCCCCCCCAACCCAUAGGUU	POfC * fC * fGmC * mCmC * mCmC * mCfAfAmC * mCfCmA * fU * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1957	CGCCCCCCCAACCCAUAGGCUU	POfC * fG * fCmC * mCmC * mCmC * mAfAfCmC * mCfAmU * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1958	CUGCAGGGUAGUCAUGGUGCUU	POfC * fU * fGmC * mAmG * mGmU * mAfGfUmC * mAfUmG * fG * mU * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1959	GCAGGUAGUCAUGGUGCAGUU	POfG * fC * fAmG * mGmU * mAmG * mUfCfAmU * mGfGmU * fG * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1960	GCCCCCCAACCCAUAGGCUUU	POfG * fC * fCmC * mCmC * mCmA * mAfCfCmC * mAfUmA * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO

[1808]

WV-1961	GCCGCCCCCCAACCCAUAGUU	POfG * fC * fCmG * mCmC * mCmC * mCfCfAmA * mCfCmC * fA * mU * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1962	GCUGCAGGUAGUCAUGGUGUU	POfG * fC * fUmG * mCmA * mGmG * mUfAfGmU * mCfAmU * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1963	GGUAGUCAUGGUGCAGAGGU U	POfG * fG * fUmA * mGmU * mCmA * mUfGfGmU * mGfCmA * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1964	GUAGUCAUGGUGCAGAGGAU U	POfG * fU * fAmG * mUmC * mAmU * mGfGfUmG * mCfAmG * fA * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1965	UGCAGGUAGUCAUGGUGCAUU	POfU * fG * fCmA * mGmG * mUmA * mGfUfCmA * mUfGmG * fU * mG * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1974	GGGACACCCGCUCCUCCACUU	POmG * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * fCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1975	AGGGACACCCGCUCCUCCAUU	POmA * fG * mGfG * mAfC * mAfC * mCfC * fGfC * mUfC * mC * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1976	AUCAGGGACACCCGCUCCUUU	POmA * fU * mCfA * mGfG * mGfA * mCfA * fCfC * mCfG * mC * fU * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1977	UCUUGUGCACCACCACCUCUU	POmU * fC * mUfU * mGfU * mGfC * mAfC * fCfA * mCfC * mA * fC * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1978	CCUGGAGGUUUCCCUGGCUUU	POmC * fC * mUfG * mGfA * mGfG * mUfU * fUfC * mCfC * mU * fG * mG * fC * mU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

[1809]

		mUmU	
WV-1979	CUGGAGGUUUCCCUGGCUCUU	POmC * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * fCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1980	CCGUGGGUGUCCCCUGGAGUU	POmC * fC * mGfU * mGfG * mGfU * mGfU * fCfC * mCfC * mU * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1981	GGACACCCGCUCCUCCACAUU	POmG * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * fUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1994	AGCCGCCCCCCCAACCCAUAUU	POmA * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * fCfA * mAfC * mC * fC * mA * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1995	AGGUAGUCAUGGUGCAGAGU U	POmA * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * fGfG * mUfG * mC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1996	CAACCCAUAGGCUCCCCCAUU	POmC * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * fGfC * mUfC * mC * fC * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1997	CAGGUAGUCAUGGUGCAGAUU	POmC * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * fUfG * mGfU * mG * fC * mA * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1998	CCAACCCAUAGGCUCCCCCUU	POmC * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * fGfG * mCfU * mC * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1999	CCCAACCCAUAGGCUCCCCUU	POmC * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * fAfG * mGfC * mU * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2000	CCCCAACCCAUAGGCUCCCUU	POmC * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

[1810]

		fUfA * mGfG * mC * fU * mC * fC * mC * mUmU	
WV-2001	CCCCCAACCCAUAGGCUCCUU	POmC * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * fAfU * mAfG * mG * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2002	CCCCCCAACCCAUAGGCUCUU	POmC * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * fCfA * mUfA * mG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2003	CCGCCCCCCCAACCCAUAGGUU	POmC * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * fAfC * mCfC * mA * fU * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2004	CGCCCCCCCAACCCAUAGGCUU	POmC * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * fCfC * mCfA * mU * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2005	CUGCAGGUAGUCAUGGUGCUU	POmC * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * fUfC * mAfU * mG * fG * mU * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2006	GCAGGUAGUCAUGGUGCAGUU	POmG * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * fAfU * mGfG * mU * fG * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2007	GCCCCCCAACCCAUAGGCUUU	POmG * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * fCfC * mAfU * mA * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2008	GCCGCCCCCCCAACCCAUAGUU	POmG * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * fAfA * mCfC * mC * fA * mU * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2009	GCUGCAGGUAGUCAUGGUGUU	POmG * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * fGfU * mCfA * mU * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

[1811]

WV-2010	GGUAGUCAUGGUGCAGAGGU U	POmG * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * fGfU * mGfC * mA * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2011	GUAGUCAUGGUGCAGAGGAU U	POmG * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * fUfG * mCfA * mG * fA * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2012	UGCAGGUAGUCAUGGUGCAUU	POmU * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * fCfA * mUfG * mG * fU * mG * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-4985	TAGUCAUGGUGCAGAGGAGTU	T * fA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfG * mAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4986	TUAGUCAUGGUGCAGAGGATU	T * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfA * mGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4987	TGUAGUCAUGGUGCAGAGGTU	T * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4988	TGGUAGUCAUGGUGCAGAGTU	T * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4989	TAGGUAGUCAUGGUGCAGATU	T * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4990	TCAGGUAGUCAUGGUGCAGTU	T * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4991	TGCAGGUAGUCAUGGUGCATU	T * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfUmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4992	TUGCAGGUAGUCAUGGUGCTU	T * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfGmUfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4993	TCUGCAGGUAGUCAUGGUGTU	T * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4994	TGCUGCAGGUAGUCAUGGUTU	T * fG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

[1812]

WV-4995	TGGCUGCAGGUAGUCAUGGTU	T * fG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4996	TCGGCUGCAGGUAGUCAUGTU	T * fC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4997	TGCGGCUGCAGGUAGUCAUTU	T * fG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfUmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4998	TGGCGGCUGCAGGUAGUCATU	T * fG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfGmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4999	TUGGCGGCUGCAGGUAGUCTU	T * fU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfAmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5000	TCUGGCGGCUGCAGGUAGUTU	T * fC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfUmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5001	TACUGGCGGCUGCAGGUAGTU	T * fA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfGmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5002	TAACUGGCGGCUGCAGGUATU	T * fA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfGmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5023	TAGUCAUGGUGCAGAGGAGGG TU	T * fA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfG * mAfGmGfAmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5024	TUAGUCAUGGUGCAGAGGAGG TU	T * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfA * mGfAmGfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5025	TGUAGUCAUGGUGCAGAGGAG TU	T * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfGmAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5026	TGGUAGUCAUGGUGCAGAGGA TU	T * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfAmGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO XX
WV-5027	TAGGUAGUCAUGGUGCAGAGG	T * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO

[1813]

	TU	mUfG * mGfU * mGfCmAfGmAfGmG * T * mU	XX
WV-5028	TCAGGUAGUCAUGGUGCAGAG TU	T * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfGmCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5029	TGCAGGUAGUCAUGGUGCAGA TU	T * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfUmGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5030	TUGCAGGUAGUCAUGGUGCAG TU	T * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfGmUfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5031	TCUGCAGGUAGUCAUGGUGCA TU	T * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfGmGfUmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5032	TGCUGCAGGUAGUCAUGGUGC TU	T * fG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfUmGfGmUfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5033	TGGCUGCAGGUAGUCAUGGUG TU	T * fG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfAmUfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5034	TCGGCUGCAGGUAGUCAUGGU TU	T * fC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfCmAfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5035	TGCGGCUGCAGGUAGUCAUGG TU	T * fG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfUmCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5036	TGGCGGCUGCAGGUAGUCAUG TU	T * fG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfGmUfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX

[1814]

WV-5037	TUGGCGGCUGCAGGUAGUCAU TU	T * fU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfAmGfUmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5038	TCUGGCGGCUGCAGGUAGUCA TU	T * fC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfUmAfGmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5039	TACUGGCGGCUGCAGGUAGUC TU	T * fA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfGmUfAmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5040	TAACUGGCGGCUGCAGGUAGU TU	T * fA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfGmGfUmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5041	TGAACUGGCGGCUGCAGGUAG TU	T * fG * mAfA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfAmGfGmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-5042	TUGAACUGGCGGCUGCAGGUA TU	T * fU * mGfA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfCmAfGmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO XX

表 1A. 寡核苷酸。

第 6 部分. MSTN 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-1966	AGGAGUCUCGACGGGUCUCUU	POfA * fG * fGmA * mGmU * mCmU * mCfGfAmC * mGfGmG * fU * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1967	GGGCCUGCUGAACCUCUGGUU	POfG * fG * fGmC * mCmU * mGmC *	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO

[1815]

		mUfGfAmA * mCfCmU * fC * mU * fG * mG * mUmU	
WV-1968	UCAUUUCCUCGCCGAUGUUUU	POfU * fC * fAmU * mUmU * mCmC * mUfCfGmC * mCfGmA * fU * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1969	AGGGCCUGCUGAACCUCUGUU	POfA * fG * fGmG * mCmC * mUmG * mCfUfGmA * mAfCmC * fU * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1970	CGGUCUACUACCAUCGCUGUU	POfC * fG * fGmU * mCmU * mAmC * mUfAfCmC * mAfUmC * fG * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1971	CGCUUUCAUUUCCUCGCCGUU	POfC * fG * fCmU * mUmU * mCmA * mUfUfUmC * mCfUmC * fG * mC * fC * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1972	UCGCUUUCAUUUCCUCGCCUU	POfU * fC * fGmC * mUmU * mUmC * mAfUfUmU * mCfCmU * fC * mG * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1973	CUUUCAUUUCCUCGCCGAUUU	POfC * fU * fUmU * mCmA * mUmU * mUfCfCmU * mCfGmC * fC * mG * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXXXO
WV-1982	GUCCGUGGGUGUCCCCUGGUU	POmG * fU * mCfC * mGfU * mGfG * mGfU * fGfU * mCfC * mC * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1983	CCCAGCACUCCUCGAUGGUUU	POmC * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mUfC * fCfU * mCfG * mA * fU * mG * fG * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1984	CCCCCGAGCCUUGAUCUCCUU	POmC * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * fUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

[1816]

WV-1985	GCUGGGGCCAGGCCCGGGUGUU	POmG * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * fGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1986	GACACCCGCUCCUCCACACUU	POmG * fA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * fCfC * mUfC * mC * fA * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1987	UGCGCUCCAGCUCCCAGUUUU	POmU * fG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * fCfU * mCfC * mC * fA * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1988	CACUCCCGUGUCUCAGCCUUU	POmC * fA * mCfU * mCfC * mCfG * mUfG * fUfC * mUfC * mA * fG * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1989	UGGUGGGCCUCAUCUUCUUUU	POmU * fG * mGfU * mGfG * mGfC * mCfU * fCfA * mUfC * mU * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2013	AGGAGUCUCGACGGGUCUCUU	POmA * fG * mGfA * mGfU * mCfU * mCfG * fAfC * mGfG * mG * fU * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2014	GGGCCUGCUGAACCUCUGGUU	POmG * fG * mGfC * mCfU * mGfC * mUfG * fAfA * mCfC * mU * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2015	UCAUUUCCUCGCCGAUGUUUU	POmU * fC * mAfU * mUfU * mCfC * mUfC * fGfC * mCfG * mA * fU * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2016	AGGGCCUGCUGAACCUCUGUU	POmA * fG * mGfG * mCfC * mUfG * mCfU * fGfA * mAfC * mC * fU * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2017	CGGUCUACUACCAUCGCUGUU	POmC * fG * mGfU * mCfU * mAfC * mUfA * fCfC * mAfU * mC * fG * mC * fU * mG *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

[1817]

		mUmU	
WV-2018	CGCUUUCAUUUCCUCGCCGUU	POmC * fG * mCfU * mUfU * mCfA * mUfU * fUfC * mCfU * mC * fG * mC * fC * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2019	UCGCUUUCAUUUCCUCGCCUU	POmU * fC * mGfC * mUfU * mUfC * mAfU * fUfU * mCfC * mU * fC * mG * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2020	CUUUCAUUUCCUCGCCGAUUU	POmC * fU * mUfU * mCfA * mUfU * mUfC * fCfU * mCfG * mC * fC * mG * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

表 1A. 寡核苷酸。

第 7 部分. MSTN-R 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-3755	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	T * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mU * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3756	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	POT * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mU * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3757	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	T * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mC * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3758	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	POT * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mC * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX

[1818]

WV-3759	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	T * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3760	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	POT * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3761	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	T * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mC * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3762	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	POT * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mC * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3763	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	T * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3764	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	POT * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3981	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	T * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3982	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	T * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3983	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	T * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3984	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	T * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3985	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	T * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4007	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1819]

		mUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * T * mU	
WV-4008	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mUfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4009	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	POT * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4010	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mG * fC * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4011	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4012	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4013	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4014	TGACACCCGCUCCUCCACATU	T * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4015	TGACACCCGCUCCUCCACATU	T * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mCfCmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4016	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	T * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4017	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	T * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

表 1A. 寡核苷酸。

[1820]

第 8 部分. PCSK9 寡核苷酸。

ID	裸序列	描述	键联/立体化学
WV-5725	TCCAGCUCCUCGUAGUCGCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mUfC * mCfU * mCfG * mUfAmGfUmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5726	TCGGCCAGGCCGUCCUCCUTU	T * fC * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5727	TCUCCUCCUUCAGCACCACTU	T * fC * mUfC * mCfU * mCfC * mUfU * mCfA * mGfCmAfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5728	TGUGGGUCUCCUCCUUCAGTU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfC * mUfC * mCfU * mCfCmUfUmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5729	TGCGGGCAGUGCGCUCUGATU	T * fG * mCfG * mGfG * mCfA * mGfU * mGfC * mGfCmUfCmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5730	TGGUAUCCCCGGCGGGCAGTU	T * fG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfC * mGfG * mCfGmGfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5731	TCUCCAGCAGGUCGCCACUTU	T * fC * mUfC * mCfA * mGfC * mAfG * mGfU * mCfGmCfCmAfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5732	TGCCAGCUCCAGCAGGUCGTU	T * fG * mCfC * mAfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfAmGfGmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5733	TCCCGUCCUCCUCGGGCACTU	T * fC * mCfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfU * mCfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5734	TCCACCCCUGCCAGGUGGGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfGmGfUmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5735	TGGCCGCUGACCACCCCUGTU	T * fG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfC * mAfCmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5736	TCCGGCCGCUGACCACCCCTU	T * fC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5737	TCAUCCCGGCCGCUGACCATU	T * fC * mAfU * mCfC * mCfG * mGfC *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1821]

		mCfG * mCfUmGfAmCfCmA * T * mU	
WV-5738	TUUGGCCACGCCGGCAUCCTU	T * fU * mUfG * mGfC * mCfA * mCfG * mCfC * mGfGmCfAmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5739	TCCCUUCCCUUGGCAGUUGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfG * mGfCmAfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5740	TUGCCCUUCCCUUGGCAGUTU	T * fU * mGfC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfGmGfCmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5741	TCCCAGCCCUCGCCAGGCGTU	T * fC * mCfC * mAfG * mCfC * mCfU * mCfG * mCfCmAfGmGfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5742	TGACCCCAGCCCUCGCCAGTU	T * fG * mAfC * mCfC * mCfA * mGfC * mCfC * mUfCmGfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5743	TCCGGCAGCGGUGACCAGCTU	T * fC * mCfG * mGfC * mAfG * mCfG * mGfU * mGfAmCfCmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5744	TAGCAGCUCAGCAGCUCCUTU	T * fA * mGfC * mAfG * mCfU * mCfA * mGfC * mAfGmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5745	TAGACACCCUCACCCCCAATU	T * fA * mGfA * mCfA * mCfC * mCfU * mCfA * mCfCmCfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5746	TCGUAGACACCCUCACCCCTU	T * fC * mGfU * mAfG * mAfC * mAfC * mCfC * mUfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5747	TGGUAGCAGGCAGCACCUGTU	T * fG * mGfU * mAfG * mCfA * mGfG * mCfA * mGfCmAfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5748	TGCAGUGGACACGGGUCCCTU	T * fG * mCfA * mGfU * mGfG * mAfC * mAfC * mGfGmGfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5749	TGGUGCCAAGGUCCUCCACTU	T * fG * mGfU * mGfC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfCmUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5750	TAGGCGGCUUGUGGGUGCCTU	T * fA * mGfG * mCfG * mGfC * mUfU * mGfU * mGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5751	TUGCUGACGUCCCGGCUCCTU	T * fU * mGfC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfGmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1822]

WV-5752	TGCUCCGGCAGCAGAUGGCTU	T * fG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfC * mAfGmAfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5753	TCCCACUCAAGGGCCAGGCTU	T * fC * mCfC * mAfC * mUfC * mAfA * mGfG * mGfCmCfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5754	TGGUCUGUGUUCCCCUUCCTU	T * fG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfCmCfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5755	TUCCUCGUCCUCCUGCGCATU	T * fU * mCfC * mUfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfUmGfCmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5756	TGCUAGCACCAGCUCCUCGTU	T * fG * mCfU * mAfG * mCfA * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5757	TGUGAGGUAUCCCCGGCGGTU	T * fG * mUfG * mAfG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfCmGfGmCfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5758	TCCCUCGAUUUCCCGGUGGTU	T * fC * mCfC * mUfC * mGfA * mUfU * mUfC * mCfCmGfGmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5759	TUGGAAGCGGGUCCCGUCCTU	T * fU * mGfG * mAfA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfCmCfGmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5760	TACCCCUGCCAGGUGGGUGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfG * mGfUmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5761	TCUCCGGCUCGGCAGACAGTU	T * fC * mUfC * mCfG * mGfC * mUfC * mGfG * mCfAmGfAmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5762	TGGUCAGUACCCGCUGGUCTU	T * fG * mGfU * mCfA * mGfU * mAfC * mCfC * mGfCmUfGmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5763	TCCGCUUCCCACUCCUGGATU	T * fC * mCfG * mCfU * mUfC * mCfC * mAfC * mUfCmCfUmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5764	TCGUUGUGGGGCCCGGCAGATU	T * fC * mGfU * mUfG * mUfG * mGfG * mCfC * mCfGmGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5765	TACGGGUCCCCCAUGCUGGCTU	T * fA * mCfG * mGfG * mUfC * mCfC * mCfA * mUfGmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5766	TGGCCUCAGCACAGGCGGCTU	T * fG * mGfC * mCfU * mCfA * mGfC *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1823]

		mAfC * mAfGmGfCmGfGmC * T * mU	
WV-5767	TGGCCGGGAUUCCAUGCUCTU	T * fG * mGfC * mCfG * mGfG * mAfU * mUfC * mCfAmUfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5768	TCUGACGUCCCGGCUCCUGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfG * mGfCmUfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5769	TGGGAGCAGCUGGCAGCACTU	T * fG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfG * mGfCmAfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5770	TUCUGUGUUCCCCUUCCCATU	T * fU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfC * mCfUmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5771	TCCACCAGAGCCCCAUCGGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mAfG * mAfG * mCfC * mCfCmAfUmCfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5772	TACCUCCACCAGGCUGCCUTU	T * fA * mCfC * mUfC * mCfA * mCfC * mAfG * mGfCmUfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5773	TAGCGGGUCCCGUCCUCCUTU	T * fA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5774	TCUGACCACCCCUGCCAGGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfGmCfCmAfG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5775	TCGCUGACCACCCCUGCCATU	T * fC * mGfC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfCmUfGmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5776	TUCCCGGCCGCUGACCACCTU	T * fU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfAmCfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5777	TGGCCUAUGAGGGUGCCGCTU	T * fG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfG * mGfUmGfCmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5778	TCAGGCCUAUGAGGGUGCCTU	T * fC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5779	TUCCAGGCCUAUGAGGGUGTU	T * fU * mCfC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfAmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5780	TAGCCCUCGCCAGGCGCUGTU	T * fA * mGfC * mCfC * mUfC * mGfC * mCfA * mGfGmCfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1824]

WV-5781	TCACGACCCCAGCCCUCGCTU	T * fC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfC * mAfG * mCfCmCfUmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5782	TCCAGCACGACCCCAGCCCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfCmAfGmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5783	TCCAGGGUCACCGGCUGGUTU	T * fC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfC * mGfGmCfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5784	TCCCCAGGGUCACCGGCUGTU	T * fC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfCmGfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5785	TGUCCCCAGGGUCACCGGCTU	T * fG * mUfC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfAmCfCmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5786	TGGGCGGCCACCAGGUUGGTU	T * fG * mGfG * mCfG * mGfC * mCfA * mCfC * mAfGmGfUmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5787	TGCAGGGCGGCCACCAGGUTU	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mGfG * mCfC * mAfCmCfAmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5788	TUGGAGCAGCUCAGCAGCUTU	T * fU * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfC * mAfGmCfAmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5789	TCCGCCGCUUCCCACUCCUTU	T * fC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfC * mCfAmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5790	TCCCCGCCGCUUCCCACUCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfCmCfAmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5791	TCCUGUGAGGACGUGGCCCTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mAfC * mGfUmGfGmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5792	TAGGUCCUCCACCUCCCAGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfU * mCfC * mAfC * mCfUmCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5793	TCCAAGGUCCUCCACCUCCTU	T * fC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfC * mUfC * mCfAmCfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5794	TGUGGGUGCCAAGGUCCUCTU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfG * mCfC * mAfA * mGfGmUfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5795	TCUGACCUCGUGGCCUCAGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1825]

		mUfG * mGfCmCfUmCfAmG * T * mU	
WV-5796	TGGCUGACCUCGUGGCCUCTU	T * fG * mGfC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfGmGfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5797	TUUGGGCUGACCUCGUGGCTU	T * fU * mUfG * mGfG * mCfU * mGfA * mCfC * mUfCmGfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5798	TGCUGGCCUCCCUGUGGCCTU	T * fG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfC * mUfGmUfGmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5799	TAUGCUGGCCUCCCUGUGGTU	T * fA * mUfG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfCmUfGmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5800	TUGGAUGCUGGCCUCCCUGTU	T * fU * mGfG * mAfU * mGfC * mUfG * mGfC * mCfUmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5801	TGCGUGGAUGCUGGCCUCCTU	T * fG * mCfG * mUfG * mGfA * mUfG * mCfU * mGfGmCfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5802	TGCCGGGAUUCCAUGCUCCTU	T * fG * mCfC * mGfG * mGfA * mUfU * mCfC * mAfUmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5803	TAGGUCCCAGGGAGGGCACTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfG * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5804	TGGAGGUCCCAGGGAGGGCTU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfGmAfGmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5805	TCGGCUCCGGCAGCAGAUGTU	T * fC * mGfG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfCmAfGmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5806	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGTU	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mCfA * mGfG * mCfCmAfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5807	TAGGGAGCUUCCUGGCACCTU	T * fA * mGfG * mGfA * mGfC * mUfU * mCfC * mUfGmGfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5808	TCCUUCCCAGCCUCACUGUTU	T * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mAfG * mCfC * mUfCmAfCmUfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5809	TCUGGUCUGUGUUCCCCUUTU	T * fC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfCmCfCmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

[1826]

WV-5810	TCUUCCUGGUCUGUGUUCCTU	T * fC * mUfU * mCfC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfUmGfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5811	TCCAGCUCCUCGUAGUCGCCGTU	T * fC * mCfA * mGfC * mUfC * mCfU * mCfG * mUfAmGfUmCfGmCfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5812	TCGGCCAGGCCGUCCUCCUCGTU	T * fC * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5813	TCUCCUCCUUCAGCACCACCATU	T * fC * mUfC * mCfU * mCfC * mUfU * mCfA * mGfCmAfCmCfAmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5814	TGUGGGUCUCCUCCUUCAGCATU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfC * mUfC * mCfU * mCfCmUfUmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5815	TGCGGGCAGUGCGCUCUGACUTU	T * fG * mCfG * mGfG * mCfA * mGfU * mGfC * mGfCmUfCmUfGmAfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5816	TGGUAUCCCCGGCGGGCAGCCTU	T * fG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfC * mGfG * mCfGmGfGmCfAmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5817	TCUCCAGCAGGUCGCCACUCATU	T * fC * mUfC * mCfA * mGfC * mAfG * mGfU * mCfGmCfCmAfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5818	TGCCAGCUCCAGCAGGUCGCCTU	T * fG * mCfC * mAfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfAmGfGmUfCmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5819	TCCCGUCCUCCUCGGGCACAUTU	T * fC * mCfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfU * mCfGmGfGmCfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX

[1827]

WV-5820	TCCACCCCUGCCAGGUGGGUGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfGmGfUmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5821	TGGCCGCUGACCACCCCUGCCTU	T * fG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfC * mAfCmCfCmCfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5822	TCCGGCCGCUGACCACCCCUGTU	T * fC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfCmAfCmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5823	TCAUCCCGGCCGCUGACCACCTU	T * fC * mAfU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfUmGfAmCfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5824	TUUGGCCACGCCGGCAUCCCGTU	T * fU * mUfG * mGfC * mCfA * mCfG * mCfC * mGfGmCfAmUfCmCfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5825	TCCCUUCCCUUGGCAGUUGAGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfG * mGfCmAfGmUfUmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5826	TUGCCCUUCCCUUGGCAGUUGTU	T * fU * mGfC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfGmGfCmAfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5827	TCCCAGCCCUCGCCAGGCGCUTU	T * fC * mCfC * mAfG * mCfC * mCfU * mCfG * mCfCmAfGmGfCmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5828	TGACCCCAGCCCUCGCCAGGCTU	T * fG * mAfC * mCfC * mCfA * mGfC * mCfC * mUfCmGfCmCfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5829	TCCGGCAGCGGUGACCAGCACTU	T * fC * mCfG * mGfC * mAfG * mCfG * mGfU * mGfAmCfCmAfGmCfAmC * T *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1828]

		mU	
WV-5830	TAGCAGCUCAGCAGCUCCUCATU	T * fA * mGfC * mAfG * mCfU * mCfA * mGfC * mAfGmCfUmCfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5831	TAGACACCCUCACCCCCAAAATU	T * fA * mGfA * mCfA * mCfC * mCfU * mCfA * mCfCmCfCmCfAmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5832	TCGUAGACACCCUCACCCCCATU	T * fC * mGfU * mAfG * mAfC * mAfC * mCfC * mUfCmAfCmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5833	TGGUAGCAGGCAGCACCUGGCTU	T * fG * mGfU * mAfG * mCfA * mGfG * mCfA * mGfCmAfCmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5834	TGCAGUGGACACGGGUCCCCATU	T * fG * mCfA * mGfU * mGfG * mAfC * mAfC * mGfGmGfUmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5835	TGGUGCCAAGGUCCUCCACCUTU	T * fG * mGfU * mGfC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfCmUfCmCfAmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5836	TAGGCGGCUUGUGGGUGCCAATU	T * fA * mGfG * mCfG * mGfC * mUfU * mGfU * mGfGmGfUmGfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5837	TUGCUGACGUCCCGGCUCCUGTU	T * fU * mGfC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfGmGfCmUfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5838	TGCUCCGGCAGCAGAUGGCAATU	T * fG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfC * mAfGmAfUmGfGmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5839	TCCCACUCAAGGGCCAGGCCATU	T * fC * mCfC * mAfC * mUfC * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1829]

		mGfG * mGfCmCfAmGfGmCfCmA * T * mU	
WV-5840	TGGUCUGUGUUCCCCUUCCCCATU	T * fG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfCmCfUmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5841	TUCCUCGUCCUCCUGCGCACGTU	T * fU * mCfC * mUfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfUmGfCmGfCmAfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5842	TGCUAGCACCAGCUCCUCGUATU	T * fG * mCfU * mAfG * mCfA * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmUfCmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5843	TGUGAGGUAUCCCCGGCGGGCTU	T * fG * mUfG * mAfG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfCmGfGmCfGmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5844	TCCCUCGAUUUCCCGGUGGUCTU	T * fC * mCfC * mUfC * mGfA * mUfU * mUfC * mCfCmGfGmUfGmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5845	TUGGAAGCGGGUCCCGUCCUCTU	T * fU * mGfG * mAfA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfCmCfGmUfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5846	TACCCCUGCCAGGUGGGUGCCTU	T * fA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfG * mGfUmGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5847	TCUCCGGCUCGGCAGACAGCATU	T * fC * mUfC * mCfG * mGfC * mUfC * mGfG * mCfAmGfAmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX
WV-5848	TGGUCAGUACCCGCUGGUCCUTU	T * fG * mGfU * mCfA * mGfU * mAfC * mCfC * mGfCmUfGmGfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOOXX

[1830]

WV-5849	TCCGCUUCCCACUCCUGGAGATU	T * fC * mCfG * mCfU * mUfC * mCfC * mAfC * mUfCmCfUmGfGmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5850	TCGUUGUGGGGCCCGGCAGACCTU	T * fC * mGfU * mUfG * mUfG * mGfG * mCfC * mCfGmGfCmAfGmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5851	TACGGGUCCCCAUGCUGGCCUTU	T * fA * mCfG * mGfG * mUfC * mCfC * mCfA * mUfGmCfUmGfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5852	TGGCCUCAGCACAGGCGGCUUTU	T * fG * mGfC * mCfU * mCfA * mGfC * mAfC * mAfGmGfCmGfGmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5853	TGGCCGGGAUUCCAUGCUCCUTU	T * fG * mGfC * mCfG * mGfG * mAfU * mUfC * mCfAmUfGmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5854	TCUGACGUCCCGGCUCCUGACTU	T * fC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfG * mGfCmUfCmCfUmGfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5855	TGGGAGCAGCUGGCAGCACCCTU	T * fG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfG * mGfCmAfGmCfAmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5856	TUCUGUGUUCCCCUUCCCAGCTU	T * fU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfC * mCfUmUfCmCfCmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5857	TCCACCAGAGCCCCAUCGGACTU	T * fC * mCfA * mCfC * mAfG * mAfG * mCfC * mCfCmAfUmCfGmGfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5858	TACCUCCACCAGGCUGCCUCCTU	T * fA * mCfC * mUfC * mCfA * mCfC * mAfG * mGfCmUfGmCfCmUfCmC * T *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1831]

		mU	
WV-5859	TAGCGGGUCCCGUCCUCCUCGTU	T * fA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5860	TCUGACCACCCCUGCCAGGUGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfGmCfCmAfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5861	TCGCUGACCACCCCUGCCAGGTU	T * fC * mGfC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfCmUfGmCfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5862	TUCCCGGCCGCUGACCACCCCTU	T * fU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfAmCfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5863	TGGCCUAUGAGGGUGCCGCUATU	T * fG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfG * mGfUmGfCmCfGmCfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5864	TCAGGCCUAUGAGGGUGCCGCTU	T * fC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfGmGfUmGfCmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5865	TUCCAGGCCUAUGAGGGUGCCTU	T * fU * mCfC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfAmGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5866	TAGCCCUCGCCAGGCGCUGGCTU	T * fA * mGfC * mCfC * mUfC * mGfC * mCfA * mGfGmCfGmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5867	TCACGACCCCAGCCCUCGCCATU	T * fC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfC * mAfG * mCfCmCfUmCfGmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5868	TCCAGCACGACCCCAGCCCUCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1832]

		mCfC * mCfCmAfGmCfCmCfUmC * T * mU	
WV-5869	TCCAGGGUCACCGGCUGGUCUTU	T * fC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfC * mGfGmCfUmGfGmUfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5870	TCCCCAGGGUCACCGGCUGGUTU	T * fC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfCmGfGmCfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5871	TGUCCCCAGGGUCACCGGCUGTU	T * fG * mUfC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfAmCfCmGfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5872	TGGGCGGCCACCAGGUUGGGGTU	T * fG * mGfG * mCfG * mGfC * mCfA * mCfC * mAfGmGfUmUfGmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5873	TGCAGGGCGGCCACCAGGUUGTU	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mGfG * mCfC * mAfCmCfAmGfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5874	TUGGAGCAGCUCAGCAGCUCCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfC * mAfGmCfAmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5875	TCCGCCGCUUCCCACUCCUGGTU	T * fC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfC * mCfAmCfUmCfCmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5876	TCCCCGCCGCUUCCCACUCCUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfCmCfAmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5877	TCCUGUGAGGACGUGGCCCUGTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mAfC * mGfUmGfGmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1833]

WV-5878	TAGGUCCUCCACCUCCCAGUGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfU * mCfC * mAfC * mCfUmCfCmCfAmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5879	TCCAAGGUCCUCCACCUCCCATU	T * fC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfC * mUfC * mCfAmCfCmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5880	TGUGGGUGCCAAGGUCCUCCATU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfG * mCfC * mAfA * mGfGmUfCmCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5881	TCUGACCUCGUGGCCUCAGCATU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfG * mGfCmCfUmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5882	TGGCUGACCUCGUGGCCUCAGTU	T * fG * mGfC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfGmGfCmCfUmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5883	TUUGGGCUGACCUCGUGGCCUTU	T * fU * mUfG * mGfG * mCfU * mGfA * mCfC * mUfCmGfUmGfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5884	TGCUGGCCUCCCUGUGGCCCATU	T * fG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfC * mUfGmUfGmGfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5885	TAUGCUGGCCUCCCUGUGGCCTU	T * fA * mUfG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfCmUfGmUfGmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5886	TUGGAUGCUGGCCUCCCCUGUGTU	T * fU * mGfG * mAfU * mGfC * mUfG * mGfC * mCfUmCfCmCfUmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	
WV-5887	TGCGUGGAUGCUGGCCUCCCCUTU	T * fG * mCfG * mUfG * mGfA * mUfG * mCfU * mGfGmCfCmUfCmCfCmU * T *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX	

[1834]

		mU	
WV-5888	TGCCGGGAUUCCAUGCUCCUUTU	T * fG * mCfC * mGfG * mGfA * mUfU * mCfC * mAfUmGfCmUfCmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5889	TAGGUCCCAGGGAGGGCACUGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfG * mAfGmGfGmCfAmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5890	TGGAGGUCCCAGGGAGGGCACTU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfGmAfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5891	TCGGCUCCGGCAGCAGAUGGCTU	T * fC * mGfG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfCmAfGmAfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5892	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGCCTU	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mCfA * mGfG * mCfCmAfGmCfAmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5893	TAGGGAGCUUCCUGGCACCUCTU	T * fA * mGfG * mGfA * mGfC * mUfU * mCfC * mUfGmGfCmAfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5894	TCCUUCCCAGCCUCACUGUUATU	T * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mAfG * mCfC * mUfCmAfCmUfGmUfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5895	TCUGGUCUGUGUUCCCCUUCCTU	T * fC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfCmCfCmCfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5896	TCUUCCUGGUCUGUGUUCCCCTU	T * fC * mUfU * mCfC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfUmGfUmUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

[1835]

表 1A. 寡核苷酸。

第 9 部分. APOC3 寡核苷酸。

ID	裸序列	序列	立体化学
WV-1161	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1162	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	XOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1163	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OXOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1164	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOXOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1165	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOXOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1166	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC * rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOXOOOOOOOOOOOOOO
WV-1167	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU * rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOXOOOOOOOOOOOOO
WV-1168	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG * rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOXOOOOOOOOOOOO
WV-1169	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU * rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOXOOOOOOOOOOO
WV-1170	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * rC rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOOXOOOOOOOOOO
WV-1171	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * rC rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOOOXOOOOOOOOO
WV-1172	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC * rU rU rU rU rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOXOOOOOOOO

[1836]

	UU	rG rCmUmU	OOO
WV-1173	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1174	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1175	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU * rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1176	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU * rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1177	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA * rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1178	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA * rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1179	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG * rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1180	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rC * mUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1181	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmU * mU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1182	GCUUAAAAGGGACAGUAUUUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1237	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fGmU fGmC fAmU fCmC fUmU fGmG fCmG fGmU fCmU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1238	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fG * mU fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU fC * mU fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1239	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO rG fU rG fC rA fU fC fC fU fU rG rG fC rG rG fU fC fU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1240	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fGmU fGmC fAmU fCmC fUmU fGmG fCmG * fG * mU * fC * mU * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOXXXXXXX

[1837]

WV-1241	GUCCCAGGUGGCCCAGCAG UU	rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rA rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1242	CUGCUGGGCCACCUGGGAC UU	PO fCmU fGmC fUmG fGmG fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1243	CUGCUGGGCCACCUGGGAC UU	PO fC * mU fG * mC fU * mG fG * mG fC * mC fA * mC fC * mU fG * mG fG * mA fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1244	CUGCUGGGCCACCUGGGAC UU	PO fC fU rG fC fU rG rG rG fC fC rA fC fC fU rG rG rG rA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1245	CUGCUGGGCCACCUGGGAC UU	PO fCmU fGmC fUmG fGmG fCmC fAmC fCmU * fG * mG * fG * mA * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXX XXX
WV-1246	GACCCUGAGGUCAGACCAA UU	rG rA rC rC rC rU rG rA rG rG rU rC rA rG rA rC rC rA rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1247	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO rU rU rG rG rU rC rU rG rA rC rC rU rC rA rG rG rG rU rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1248	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fUmU fGmG fUmC fUmG fAmC fCmU fCmA fGmG fGmU fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1249	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fU * mU fG * mG fU * mC fU * mG fA * mC fC * mU fC * mA fG * mG fG * mU fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1250	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fU * mU * fG * mG * fU * mC * fU * mG * fA * mC * fC * mU * fC * mA * fG * mG * fG * mU * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-1251	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fU fU rG rG fU fC fU rG rA fC fC fU fC rA rG rG rG fU fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1252	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fUmU fGmG fUmC fUmG fAmC fCmU fCmA * fG * mG * fG * mU * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXX XXX
WV-1253	CCUCCAGGCAUGCUGGCCU UU	rC rC rU rC rC rA rG rG rC rA rU rG rG rC rU rG rG rC rC rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1254	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO fAmG fGmC fCmA fGmC fAmU fGmC fCmU fGmG fAmG fGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO

[1838]

WV-1255	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO fA * mG fG * mC fC * mA fG * mC fA * mU fG * mC fC * mU fG * mG fA * mG fG * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXO XO
WV-1256	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO rA rG rG fC fC rA rG fC rA fU rG fC fC fU rG rG rA rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1257	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO fAmG fGmC fCmA fGmC fAmU fGmC fCmU * fG * mG * fA * mG * fG * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXX XXX
WV-1258	GUGCAGGAGUCCCAGGUGG UU	rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1259	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	PO fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmU fCmC fUmG fCmA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1260	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	PO fC * mC fA * mC fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXO XO
WV-1261	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	PO fC fC rA fC fC fU rG rG rG rA fC fU fC fC fU rG fC rA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1262	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	PO fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmU fCmC * fU * mG * fC * mA * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXX XXX
WV-1263	GGGCUGGGUGACCGAUGGC UU	rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1264	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO fGmC fCmA fUmC fGmG fUmC fAmC fCmC fAmG fCmC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1265	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO fG * mC fC * mA fU * mC fG * mG fU * mC fA * mC fC * mC fA * mG fC * mC fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXO XO
WV-1266	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO rG fC fC rA fU fC rG rG fU fC rA fC fC fC rA rG fC fC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1267	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO fGmC fCmA fUmC fGmG fUmC fAmC fCmC * fA * mG * fC * mC * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXX XXX
WV-1268	GCCUCCCAAUAAAGCUGGA UU	rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rG rC rU rG rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1269	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC	PO fUmC fCmA fGmC fUmU fUmA fUmU fGmG	OOOOOOOOOOOOOOOO

[1839]

	UU	fGmA fGmG fCmUmU	OOO
WV-1270	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	PO fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fG * mG fG * mA fG * mG fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-1271	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	PO fU fC fC rA rG fC fU fU fU rA fU fU rG rG rG rA rG rG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1272	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	PO fUmC fCmA fGmC fUmU fUmA fUmU fGmG * fG * mA * fG * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXX XXX
WV-1273	CCGUGGCUGCCUGAGACCU UU	rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1274	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO fAmG fGmU fCmU fCmA fGmG fCmA fGmC fCmA fCmG fGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1275	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fC * mA fC * mG fG * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-1276	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO rA rG rG fU fC fU fC rA rG rG fC rA rG fC fC rA fC rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1277	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO fAmG fGmU fCmU fCmA fGmG fCmA fGmC * fC * mA * fC * mG * fG * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXX XXX
WV-1278	GCUUAAAAGGGACAGUAU UUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1279	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	PO rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1280	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	PO fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmU fUmU fUmA fAmG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1281	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	PO fA * mA fU * mA fC * mU fG * mU fC * mC fC * mU fU * mU fU * mA fA * mG fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-1282	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	PO fA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * fU * mU * fU * mA * fA * mG * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-1283	AAUACUGUCCCUUUUAAGC	PO rA rA fU rA fC fU rG fU fC fC fC fU fU fU fU rA	OOOOOOOOOOOOOOOOO

[1840]

	UU	rA rG fCmUmU	OOO
WV-1284	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmU fUmU * fU * mA * fA * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1285	GGGACAGTATTCTCAGTGAUU	rG rG rG rA rC rA rG rT rA rT rT rC rT rC rA rG rT rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1286	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO rU rC rA rC rU rG rA rG rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1287	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fUmC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1288	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC fA * mC fU * mG fA * mG fA * mA fU * mA fC * mU fG * mU fC * mC fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1289	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC * fUmG * fAmG * fAmA * fUmA * fCmU * fGmU * fCmC * fCmU * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1290	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fA * mC * fU * mG * fA * mG * fA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1291	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU fC rA fC rU rG rA rG rA rA fU rA fC fU rG fU fC fC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1292	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XOOOOOOOOOOOOOXXXXX
WV-1293	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fUmC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOXXXXX
WV-1294	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXOOOOOOOOOOOOXXXXX
WV-1295	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC * fUmG * fAmG * fAmA * fUmA * fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXX
WV-1296	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	POmU * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXX
WV-1297	AAAGCUGGACAAGAAGCU	rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOO

[1841]

	AUU	rU rAmUmU	OOO
WV-1298	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU rA rGmC rU rU rC rU rU rG rU rC rC rA rG rC rU rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1299	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fUmA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA fGmC fUmU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1300	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-1301	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fGmC * fUmU * fUmU * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXO XOX
WV-1302	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA * fG * mC * fU * mU * fC * mU * fU * mG * fU * mC * fC * mA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-1303	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU rA rG fC fU fU fC fU fU rG fU fC fC rA rG fC fU fU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1304	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XOOOOOOOOOOOOOXXXX XXX
WV-1305	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fUmA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOXXXX XXX
WV-1306	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA * fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXOOOOOOOOOOOXXXX XXX
WV-1307	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-1308	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1309	GCUUCAGAGGCCGAGGAUG UU	rG rC rU rU rC rA rG rA rG rC rC rG rA rG rG rA rU rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1310	CAUCCUCGGCCUCUGAAGC UU	PO fCmA fUmC fCmU fCmG fGmC fCmU fCmU fGmA fAmG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1311	CAUCCUCGGCCUCUGAAGC	PO fC * mA fU * mC fC * mU fC * mG fG * mC fC *	XOXOXOXOXOXOXOXOX

[1842]

	UU	mU fC * mU fG * mA fA * mG fC * mUmU	OXO
WV-1312	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fC rA fU fC fC fU fC rG rG fC fC fU fC fU rG rA rA rG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1313	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fCmA fUmC fCmU fCmG fGmC fCmU fCmU * fG * mA * fA * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1314	AUGAAGCACGCCACCAAGAUU	rA rU rG rA rA rG rC rA rC rG rC rC rA rC rC rA rA rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1315	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fUmC fUmU fGmG fUmG fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1316	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fU * mC fU * mU fG * mG fU * mG fG * mC fG * mU fG * mC fU * mU fC * mA fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1317	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fU fC fU fU fU rG rG fU rG rG fC rG fU rG fC fU fU fC rA fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1318	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fUmC fUmU fGmG fUmG fGmC fGmU fGmC * fU * mU * fC * mA * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXX
WV-1319	UGAGGUCAGACCAACUUCAUU	rU rG rA rG rG rU rC rA rG rA rC rC rA rA rC rU rU rC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1320	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO rU rG rA rA rG rU rU rG rG rU rC rU rG rA rC rC rU rC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1321	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fUmG fAmA fGmU fUmG fGmU fCmU fGmA fCmC fUmC fAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1322	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU * mG fA * mA fG * mU fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC * mC fU * mC fA * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1323	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU * mG * fA * mA * fG * mU * fU * mG * fG * mU * fC * mU * fG * mA * fC * mC * fU * mC * fA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1324	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU rG rA rA rG fU fU rG rG fU fC fU rG rA fC fC fU fC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1325	UGAAGUUGGUCUGACCUCA	PO fUmG fAmA fGmU fUmG fGmU fCmU fGmA * fC	OOOOOOOOOOOOOXXXX

[1843]

	UU	* mC * fU * mC * fA * mU * mU	XXX
WV-1326	AGGGUUACAUGAAGCACGCUU	rA rG rG rG rU rU rA rC rA rU rG rA rA rG rC rA rC rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1327	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmG fUmA fAmC fCmC fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1328	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fG * mC fG * mU fG * mC fU * mU fC * mA fU * mG fU * mA fA * mC fC * mC fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1329	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO rG fC rG fU rG fC fU fU fC rA fU rG fU rA rA fC fC fC fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1330	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmG fUmA * mC * fC * mC * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOOXXX
WV-1331	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * R rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	ROOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1332	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * R rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OROOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1333	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * R rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOROOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1334	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * R rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOROOOOOOOOOOOOOOO
WV-1335	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC * R rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOROOOOOOOOOOOOOO
WV-1336	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU * R rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOROOOOOOOOOOOOO
WV-1337	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG * R rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOROOOOOOOOOOOO
WV-1338	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU * R rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOROOOOOOOOOOO
WV-1339	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * R rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOROOOOOOOOOO

[1844]

WV-1340	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * R rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOROOOOOOOO
WV-1341	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * R rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOROOOOOOO
WV-1342	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU * R rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOROOOOO
WV-1343	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU * R rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOROOOO
WV-1344	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU * R rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOROOO
WV-1345	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU * R rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOROO
WV-1346	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA * R rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOORO
WV-1347	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA * R rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOR
WV-1348	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG * R rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1349	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rC * RmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1350	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmU * RmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1351	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * S rA rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1352	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * S rU rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OSOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1353	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * S rA rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOSOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1354	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * S rC rU rG rU rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOSOOOOOOOOOOOOOO

[1845]

	UU	rA rG rCmUmU	OOO
WV-1355	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC * S rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOSOOOOOOOOOOOO OOO
WV-1356	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU * S rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOSOOOOOOOOOOO OOO
WV-1357	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG * S rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOSOOOOOOOOOO OOO
WV-1358	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU * S rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOSOOOOOOOOO OOO
WV-1359	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * S rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOSOOOOOOOO OOO
WV-1360	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * S rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOSOOOOOOO OOO
WV-1361	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC * S rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOSOOOOOO OOO
WV-1362	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * S rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOSOOOOO OOO
WV-1363	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU * S rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOSOOOO OOO
WV-1364	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU * S rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOSOOO OOO
WV-1365	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU * S rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOSOO OOO
WV-1366	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA * S rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOSO OOO
WV-1367	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA * S rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOS OOO
WV-1368	AAUACUGUCCCUUUUAAGC UU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG * S rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOO SOO

[1846]

WV-1369	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rC * SmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOSO
WV-1370	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rArG rCmU * SmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-1498	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO rU rC rC rA rG rC rU rU rU rA rU rU rG rG rG rA rArG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1499	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO rA rG rG rU rC rU rC rA rG rG rC rA rG rC rC rA rArC rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1500	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO rA rG rG rC rC rA rG rC rA rU rG rG rC rC rU rG rG rGrA rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1501	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO rC rC rC rA rC rC rU rG rG rG rA rC rU rC rC rU rG rGrC rA rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1502	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO rG rC rC rA rU rC rG rG rU rC rA rC rC rC rA rG rGrC rC rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1503	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO rG rU rG rC rA rU rC rC rU rU rG rG rC rG rG rU rGrC rA rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1504	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO rC rU rG rC rU rG rG rC rC rA rC rC rU rG rG rGrG rA rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1505	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO rC rA rU rC rC rU rC rG rG rC rC rU rC rU rG rArA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1506	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO rU rC rU rU rG rG rU rG rG rC rG rU rG rC rC rU rUrC rA rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1507	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO rG rC rG rU rG rC rU rU rC rA rU rG rU rA rA rCrC rC rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1516	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * rA * rU * rA * rC * rU * rG * rU * rC * rC * rC * rU * rU * rU * rA * rA * rG * rC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1652	GCUUAAAAGGGACAGUAUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rArU rU rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1653	GUUGCUUAAAAGGG	rG rU rU rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA	OOOOOOOOOO

[1847]

	ACAGUAUUCUC	rG rU rA rU rU rC rU rC	OOOOOOOOOOOOO
WV-1783	TCACTGAGAATACTGTCCCA A	VPTeo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-1784	UCACUGAGAAUACUGUCCC AA	VPUeo * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-1791	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * fA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1792	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * fA * mGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1793	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1794	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * fA * fG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1795	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PO fU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1796	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	POmU * fA * fG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1797	UCACUGAGAAUACUGUCCC UU	PO fU * fC * fA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1798	UCACUGAGAAUACUGUCCC UU	PO fU * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1800	GUGCAUCCUUGGCGGUCUU UU	POmG * fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1801	GUGCAUCCUUGGCGGUCUU UU	PO fG * fU * fGmC * mAmU * mCmC * mU fU fGmG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1802	GUGCAUCCUUGGCGGUCUU UU	PO fG * fU * fG fC * mA fU * mC fC * mU fU fG fG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1803	GUGCAUCCUUGGCGGUCUU UU	POmG * fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fU fG fG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO

[1848]

WV-1804	CUGCUGGGGCCACCUGGGAC UU	POmC * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-1805	CUGCUGGGGCCACCUGGGAC UU	PO fC * fU * fGmC * mUmG * mGmG * mC fC fAmC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXX XXO
WV-1806	CUGCUGGGGCCACCUGGGAC UU	PO fC * fU * fG fC * mU fG * mG fG * mC fC fA fC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXX XXO
WV-1807	CUGCUGGGGCCACCUGGGAC UU	POmC * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC fA fC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXX XXO
WV-1808	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	POmU * fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC * mC fU * mC fA * mG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1809	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fU * fU * fGmG * mUmC * mUmG * mA fC fCmU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOOXXX XXO
WV-1810	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	PO fU * fU * fG fG * mU fC * mU fG * mA fC fC fU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1811	UUGGUCUGACCUCAGGGUC UU	POmU * fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC fC fU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1812	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	POmA * fG * mG fC * mC fA * mG fC * mA fU * mG fC * mC fU * mG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1813	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO fA * fG * fGmC * mCmA * mGmC * mA fU fGmC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1814	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	PO fA * fG * fG fC * mC fA * mG fC * mA fU fG fC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1815	AGGCCAGCAUGCCUGGAGG UU	POmA * fG * mG fC * mC fA * mG fC * mA fU fG fC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1816	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	POmC * fC * mA fC * mC fU * mG fG * mG fA * mC fU * mC fC * mU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1817	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	PO fC * fC * fAmC * mCmU * mGmG * mG fA fCmU * mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1818	CCACCUGGGACUCCUGCAC	PO fC * fC * fA fC * mC fU * mG fG * mG fA fC fU *	XXOXOXOXOOOXOOXXX

[1849]

	UU	mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXO
WV-1819	CCACCUGGGACUCCUGCAC UU	POmC * fC * mA fC * mC fU * mG fG * mG fA fC fU * mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1820	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	POmG * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1821	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO fG * fC * fCmA * mUmC * mGmG * mU fC fAmC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1822	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	PO fG * fC * fC fA * mU fC * mG fG * mU fC fA fC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1823	GCCAUCGGUCACCCAGCCC UU	POmG * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC fA fC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1824	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	POmU * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1825	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	PO fU * fC * fCmA * mGmC * mUmU * mU fA fUmU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1826	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	PO fU * fC * fC fA * mG fC * mU fU * mU fA fU fU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1827	UCCAGCUUUAUUGGGAGGC UU	POmU * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA fU fU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1828	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	POmA * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-1829	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO fA * fG * fGmU * mCmU * mCmA * mG fG fCmA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1830	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	PO fA * fG * fG * fU * mC fU * mC fA * mG fG fC fA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-1831	AGGUCUCAGGCAGCCACGG UU	POmA * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG fC fA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXX XXO
WV-2110	UGUCCAGCUUUAUUGGGA GUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO

[1850]

WV-2111	UGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCCAUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXXO
WV-2114	UAGCUUCUUGUCCAGCTTT ATTGUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXXO
WV-2150	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-2151	UAGCUUCUUGUCCAGCUUT UU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2152	UAGCUUCUUGUCC AGCTTTATTGTU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2153	UAGCUUCUUGUCC AGCTTTATTTUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2154	UGUCCAGCUUUAUUGGGA GTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-2155	UGUCCAGCUUUAU UGGGATUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2156	UGUCCAGCUUUAU UGGGAGGCCATU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2157	UGUCCAGCUUUAU UGGGAGGCCTUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * T * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2166	CAUAGCAGCUUCUUGUCCA UU	POmC * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2167	AUAGCAGCUUCUUGUCCAG	POmA * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXX

[1851]

	UU	fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * mUmU	XXO
WV-2168	UAGCAGCUUCUUGUCCAGC UU	POmU * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC * fC * mA * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2169	AGCAGCUUCUUGUCCAGCU UU	POmA * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC * fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2170	GCAGCUUCUUGUCCAGCUU UU	POmG * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA * fG * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2171	CAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	POmC * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2172	AGCUUCUUGUCCAGCUUUA UU	POmA * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC * fU * mU * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2173	GCUUCUUGUCCAGCUUUAU UU	POmG * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2174	CUUCUUGUCCAGCUUUAUU UU	POmC * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU * fU * mA * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2175	UUCUUGUCCAGCUUUAUUG UU	POmU * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2176	UCUUGUCCAGCUUUAUUGG UU	POmU * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA * fU * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2177	CUUGUCCAGCUUUAUUGGG UU	POmC * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2178	UUGUCCAGCUUUAUUGGG AUU	POmU * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU * fG * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2372	CAAUAAAGCUGG ACAAGAAGCUA	rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC rU rA	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO
WV-2373	UGGCCUCCCAAUAAAGCUG GACA	rU rG rG rC rC rU rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rU	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO
WV-2386	UAGCUUCUUGUC CAGCUUUUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO

[1852]

WV-2387	UAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXXO
WV-2388	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGUU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2389	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCAUU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2420	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2421	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2423	AGCUUCUUGUCCAGCUUUU U	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXX XO
WV-2424	TAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2425	TAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2427	AGCUUCUUGUCCAGCTTTAT TGUU	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2429	UGGUAATCCACTTTCAGAG G	mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-2478	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX O
WV-2479	UAGCUUCUUGUCCAGUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXO
WV-2480	TAGCTUCUTGTCCAGCTUTU U	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX XXO
WV-2481	TAGCTUCTTGTCCAGCTUTU U	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOX XXO
WV-2482	TAGCTUCUTGUCCAGCTUTU	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fAG *	XOXOXOXOXOOOXOXOX

[1853]

	U	fCT * fU * T * mUmU	XXO
WV-2483	TAGCTUCTTGUCCAGCTUTU	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fAG *	XOXOXOXXXOOOXOXOX
	U	fCT * fU * T * mUmU	XXO
WV-2484	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC	XXOXOXOXOXOXOXXXX
		* mC fA * mG * fC * mU * mUmU	O
WV-2485	UAGCUUCUUGUCCAGUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC	XXOXOXOXOXOXOXXO
		* mC fA * mG * mUmU	
WV-2486	TAGCTUCUTGTCCAGCTUTU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fAG * fCT *	XOXOXOXOXOXOXOXOX
	U	fU * T * mUmU	XXO
WV-2487	TAGCTUCTTGTCCAGCTUTU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fAG * fCT	XOXOXOXXXOXOXOXOX
	U	* fU * T * mUmU	XXO
WV-2488	TAGCTUCUTGUCCAGCTUTU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fAG * fCT *	XOXOXOXOXOOOXOXOX
	U	fU * T * mUmU	XXO
WV-2489	TAGCTUCTTGUCCAGCTUTU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fAG * fCT	XOXOXOXXXOOOXOXOX
	U	* fU * T * mUmU	XXO
WV-2490	TAGCTUCUTGTCCAGCTTTA	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fA * G *	XOXOXOXOXO
	TTGUU	C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXXXXXXXXXXO
WV-2491	TAGCTUCTTGTCCAGCTTTA	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * T * fGT * fCC * fA * G	XOXOXOXXXO
	TTGUU	* C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXXXXXXXXXXO
WV-2492	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTA	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC	XXOXOXOXOXOXOXXX
	TUU	* mC fA * G * C * T * T * T * A * T * mUmU	XXXXO
WV-2493	TAGCUUCUUGUCCAGCTTT	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC	XXOXOXOXOXOXOXXXX
	UU	* mC fA * G * C * T * T * T * T * mUmU	XXO
WV-2494	TAGCTUCUTGUCCAGCTTTA	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fA * G *	XOXOXOXOXOOOXXXXX
	TTGUU	C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXXXXXO
WV-2495	TAGCTUCTTGUCCAGCTTTA	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * T * fG fU fCC * fA * G	XOXOXOXXXOOOXXXXX
	TTGUU	* C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XXXXXXO
WV-2496	TAGCTUCUTGTCCAGCTTTA	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fA * G * C	XOXOXOXOXOXOXXXXX
	TTGUU	* T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XXXXXXO

[1854]

WV-2497	TAGCTUCTTGTCCAGCTTTA TTGUU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXX XXXXXXO
WV-2498	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTA TUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXO
WV-2499	TAGCUUCUUGUCCAGCTTT UU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2500	TAGCTUCUTGU CCAGCTTTATTGUU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXX XXXXXXO
WV-2501	TAGCTUCTTGU CCAGCTTTATTGUU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXX XXXXXXO
WV-2502	TCCUCAGUCUGCUUCGCAC UU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2503	TCCUCAGUCUGCTUCGCAC UU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-2504	TCCUCAGTCUGCTUCGCAC UU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOX OXO
WV-2505	TCCUCAGUCUGCTUCGCAC UU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOX OXO
WV-2506	TCCUCAGTCUGCTUCGCAC UU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOX OXO
WV-2507	TCCUCAGUCUGCUUCGCAC UU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2508	TCCUCAGUCUGCTUCGCAC UU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOX OXO
WV-2509	TCCUCAGTCUGCTUCGCAC UU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOX OXO
WV-2510	TCCUCAGUCUGCTUCGCAC UU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOX OXO
WV-2511	TCCUCAGTCUGCTUCGCAC	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fUC * fGC	XOXOXOXXXOOOXOXOX

[1855]

	UU	* fAC * mUmU	OXO
WV-2512	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTTCUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXXXO
WV-2513	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXXX XXXXXXO
WV-2514	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXX XXXXXXO
WV-2515	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXO
WV-2516	TCCUCAGUCUGCUUCGCAC UU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2517	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXX XXXXXXO
WV-2518	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXX XXXXXXO
WV-2519	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTTCUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXXXO
WV-2520	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOXXXXX XXXXXXO
WV-2521	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXX XXXXXXO
WV-2522	TCCUCAGUCUGCUUCGCAC CTUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXO
WV-2523	TCCUCAGUCUGCUUCGCAC UU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2524	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXX XXXXXXO
WV-2525	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXX XXXXXXO

[1856]

WV-2547	TUGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	T * fU * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2548	TUGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	POT * fU * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXO
WV-2555	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2556	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * RC * SA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSSSSRSSSSOOOS
WV-2557	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSRSSSSSSSOOOS
WV-2558	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-2621	TUCCAGCUUUAUUAGGGAC UU	POT * fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fA * mG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2622	TUCCAGCUTUAUTAGGGAC UU	POT * fU * C fC * A fG * C fU * T fU * A fU * T fA * G * fG * G * fA * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2644	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	OOOOOOOOOOOOOOOOO OO
WV-2645	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * RmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmGmGmAmG * RmG	ROOOSSSSSSSSRSSSOOR
WV-2646	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * RmG * RmU * RmC * RmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmG * RmG * RmA * RmG * RmG	RRRRSSSSSSSSRSSSRRRR
WV-2647	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmG * SmU * SmC * SmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-2648	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG fG fA fG * S fG	SOOOSSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2649	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * R fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST *	ROOOSSSSSSSSRSSSOOOR

[1857]

		SA * RT * ST * SG * S fG fG fA fG * R fG	
WV-2650	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * R fG * R fU * R fC * R fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG * R fG * R fA * R fG * R fG	RRRRSSSSSSSRSSSRRRR
WV-2651	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG * S fG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSRSSSSSSS
WV-2652	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PHT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2653	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	PST * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2654	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	Mod022T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	OXXOXOXOXOXOXOXXX XXXO
WV-2655	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU UU	Mod022 * T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXXOXOXOXOXOXOXXX XXXO
WV-2656	AGCUUCUUGUCCAGCUUUU U	PHMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2657	AGCUUCUUGUCCAGCUUUU U	POMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2658	AGCUUCUUGUCCAGCUUUU U	PSMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2679	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-2680	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-2681	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	OSOOOOSSSSSSSSSRSSSS

[1858]

WV-2693	TAUAGCAGCUUCUUGUCCAUU	POT * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2694	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGUU	POT * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2695	AAGCAGCUUCUUGUCCAGCUU	POA * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC * fC * mA * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2696	TGCAGCUUCUUGUCCAGCUUU	POT * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC * fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2697	TCAGCUUCUUGUCCAGCUUUU	POT * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA * fG * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2698	TGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	POT * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC * fU * mU * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2699	TCUUCUUGUCCAGCUUUAUUU	POT * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2700	TUUCUUGUCCAGCUUUAUUUU	POT * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU * fU * mA * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2701	AUCUUGUCCAGCUUUAUUGUU	POA * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2702	ACUUGUCCAGCUUUAUUGGUU	POA * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA * fU * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2703	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGUU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2704	AUGUCCAGCUUUAUUGGGAUU	POA * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU * fG * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2705	UGUCCAGCTTTATTGGGAGGT * T * G * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * mGmGmAmG * mG	L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A *	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-2706	UGUCCAGCTTTATTGGGAGGT * T * G * G * G * mAmG * mG	L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A *	OXOOOXXXXXXXXXXXX XOX
WV-2707	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCmCmA * G * C * T * T * T * A *	OXOOOOXXXXXXXXXXX

[1859]

		T * T * G * G * G * A * mG * mG	XXX
WV-2708	UGUCCAGCUUUAUUGGGA GTU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-2709	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGTU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-2710	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2711	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2712	UGUCCAGCUUUAUUGGGU U	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX O
WV-2713	UGUCCAGCUUUAUUGGGTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX X
WV-2714	UGUCCAGCUUUAUUGUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXO
WV-2715	UGUCCAGCUUUAUUGTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX
WV-2716	TGTCCAGCTUTATUGGGAGU U	POT * fGT * fCC * fAG * fCT * fUT * fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXX XXO
WV-2717	TGTCCAGCTUTATUGGGAGU U	POT * fGT * fCC * fAG * C * T * fUT * fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXX XXO
WV-2718	TGTCCAGCTUUATUGGGAG UU	POT * fGT * fCC * fAG * fCT * fU fU fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXOXOXOOOXOXX XXO
WV-2719	TGTCCAGCTUUATUGGGAG UU	POT * fGT * fCC * fAG * C * T * fU fU fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXX XXO
WV-2720	AGUCCAGCUUUAUUGGGA GUU	POA * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXO

[1860]

WV-2721	AGUCCAGCUUUAUUGGGA GUU	A * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-2722	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-2723	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * mAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXX XOX
WV-2724	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmCmCmA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * mG	OXOOOOXXXXXXXXXXX XXX
WV-2725	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-2726	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSSSSSRSSOS
WV-2727	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	OSOOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-2815	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-2816	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-2817	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-2818	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-2819	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2820	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * AMC6T	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX

[1861]

		* mU	
WV-3021	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3068	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3069	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXXXX
WV-3090	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST:T * SG:mGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSDSDOOOS
WV-3091	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA:T * ST:G * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSDSDSOOOS
WV-3092	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST:A * ST:T * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSDSDSSOOOS
WV-3122	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3123	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG fGmG fAmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3124	TAUAGCAGCUUCUUGUCCA TU	POT * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fUmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3125	TUAGCAGCUUCUUGUCCAG TU	POT * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fCmC fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3126	TAGCAGCUUCUUGUCCAGC TU	POT * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fCmA fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3127	TGCAGCUUCUUGUCCAGCU TU	POT * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fAmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3128	TCAGCUUCUUGUCCAGCUU TU	POT * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fGmC fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3129	TGCUUCUUGUCCAGCUUUA	POT * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC	XXOXOXOXOXOXOXOOO

[1862]

	TU	* mA fG * mC fUmU fUmA * T * mU	OXX
WV-3130	TCUUCUUGUCCAGCUUUAU TU	POT * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fUmU fAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3131	TUUCUUGUCCAGCUUUAUU TU	POT * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fUmA fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3132	TUCUUGUCCAGCUUUAUUG TU	POT * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fAmU fUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3133	TCUUGUCCAGCUUUAUUGG TU	POT * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3134	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG TU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fUmG fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3135	TUGUCCAGCUUUAUUGGGA TU	POT * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fGmG fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3136	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fCmU fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3137	TGGUCUCAGGCAGCCACGG TU	POT * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fAmC fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-3138	TAUAGCAGCUUCUUGUCCA TU	POT * S fA * SmU fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fUmC fCmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3139	TUAGCAGCUUCUUGUCCAG TU	POT * S fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fCmC fAmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3140	TAGCAGCUUCUUGUCCAGC TU	POT * S fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fCmA fGmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3141	TGCAGCUUCUUGUCCAGCU TU	POT * S fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fAmG fCmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3142	TCAGCUUCUUGUCCAGCUU TU	POT * S fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fGmC fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S
WV-3143	TGCUUCUUGUCCAGCUUUA TU	POT * S fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fUmU fUmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOS S

[1863]

WV-3144	TCUUCUUGUCCAGCUUUAU TU	POT * S fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fUmU fAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3145	TUUCUUGUCCAGCUUUAUU TU	POT * S fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fUmA fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3146	TUCUUGUCCAGCUUUAUUG TU	POT * S fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fAmU fUmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3147	TCUUGUCCAGCUUUAUUGG TU	POT * S fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA fUmU fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3148	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG TU	POT * S fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fUmG fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3149	TUGUCCAGCUUUAUUGGGA TU	POT * S fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA fU * SmU fGmG fGmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3150	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	POT * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fCmU fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3151	TGGUCUCAGGCAGCCACGG TU	POT * S fG * SmG fU * SmC fU * SmC fA * SmG fG * SmC fA * SmG fC * SmC fAmC fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOS S
WV-3242	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3243	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3244	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3245	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3246	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	Mod001L001T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXX XXXX
WV-3247	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX

[1864]

WV-3248	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-3249	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	Mod001L001T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXX XXXX
WV-3474	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-3475	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG fG fA fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-3476	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG * mG fA * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXXO XX
WV-3477	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fGmGmAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-3478	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG * fA * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3479	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-3480	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG fG fA fG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-3481	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG * SmG fA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSRSSSSOSS
WV-3482	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fGmGmAmG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-3483	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG * S fG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSRSSSSSSS
WV-3484	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T *	XOOOXXXXXXXXXXXXX

[1865]

		T * G * G * G * mAmG * fG	OX
WV-3485	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXX OX
WV-3486	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3487	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXX OX
WV-3488	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3489	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSOS
WV-3490	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSOS
WV-3491	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3492	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fAmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSOS
WV-3493	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3494	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3495	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3496	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXXXX XX
WV-3497	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXX XX

[1866]

WV-3498	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3499	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3500	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3501	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3502	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3503	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3504	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-3505	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3525	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX
WV-3526	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX
WV-3527	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	L001T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXX
WV-3528	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX
WV-3529	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	L001T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXX
WV-3530	CCUCCCAAUAAAGCUGGAC A	rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA	OOOOOOOOOO OOOOOOOO

[1867]

WV-3531	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3532	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3533	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * Ceo * Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3534	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3535	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3795	CCACCAAGACCGCCAAGGA UGCAC	rC rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rU rG rC rA rC	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3796	ACCGCCAAGGAUGCACUGA GCAGC	rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rU rG rC rA rC rU rG rA rG rCA rG rC	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3797	AGCAGCGUGCAGGAGUCCC AGGUG	rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rAG rG rU rG	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3798	GGAGUCCCAGGUGGCCCAG CAGGC	rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rA rG rG rC	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3799	CAGGGGCUGGGUGACCGAU GGCUU	rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3800	GGCUGGGUGACCGAUGGCU UCAGU	rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG rU	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3801	CUGGAGCACCGUUAAGGAC AAGUU	rC rU rG rG rA rG rC rA rC rC rG rU rU rA rA rG rG rA rC rA rA rG rU rU	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO
WV-3802	CAGCCGUGGCUGCCUGAGA	rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOO

[1868]

	CCUCA	rG rA rC rC rU rC rA	OOOOOO
WV-3803	GCCGUGGCUGCCUGAGACC UCAAU	rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rU rC rA rA rU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOO
WV-3804	CUUGGGUCCUGCAAUCUCC AGGGCU	rC rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rCA rA rU rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOO
WV-3805	CUGGCCUCCCAAUAAAGCU GGACA	rC rU rG rG rC rC rU rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOO
WV-3806	GGCCUCCCAAUAAAGCUGG ACAAG	rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG	OOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOO
WV-3807	AUGCACUGAGCAG CGUGCAGGAGUCCCAGGUG	rA rU rG rC rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOO O
WV-3808	GGCCAGGGGGCUGG GUGACCGAUGGCUUCAGU	rG rG rC rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG rU	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3809	CUUCAGCCGUGGC UGCCUGAGACCUCAAUA	rC rU rU rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rU rC rA rA rU rA	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3810	CUCCUUGGGUCCU GCAACUCCAGGGCUGC	rC rU rC rC rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rC rA rA rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU rG rC	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3811	GCUGGCCUCCCAA UAAAGCUGGACAAGAAG	rG rC rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3813	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG UU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-3814	AGUCCAGCUUUAUUGGGA GTU	A * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3815	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG UU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXO
WV-3816	AGUCCAGCUUUAUUGGGA GTU	POA * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-3817	GUCCAGCUUUAUUGGGAGT	MeOT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX

[1869]

	U	fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXX
WV-3818	GUCCAGCUUUAUUGGGAGT U	IT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-3819	GUCCAGCUUUAUUGGGAGT U	POIT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-3880	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-3967	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3968	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3972	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3973	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-3974	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4125	GCAUCCTTGGCGGTCUUGG U	Mod001L001mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4126	UGCUCAGTGCATCCTUGGC G	Mod001L001mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mU * mG * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4127	CCUGGGACTCCTGCACGCU G	Mod001L001mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX

[1870]

WV-4128	CUGCUGGGCCACCTGGGAC U	Mod001L001mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4129	GCCAUCGGTCACCCAGCCC C	Mod001L001mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4130	UGAAGCCATCGGTCACCCA G	Mod001L001mU * mG * mA * mA * mG * C * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mC * mC * mC * mA * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4131	CUUGUCCTTAACGGTGCUC C	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4132	AGGUCTCAGGCAGCCACGG C	Mod001L001mA * mG * mG * mU * mC * T * C * C * A * G * G * C * A * G * G * C * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4133	UGAGGTCTCAGGCAGCCAC G	Mod001L001mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * G * mC * mC * mA * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4134	CCUGGAGATTGCAGGACCC A	Mod001L001mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4135	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	Mod001L001mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mG * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4136	CUUGUCCAGCTTTATUGGG A	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4137	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XX

[1871]

WV-4139	TCCAGCUUUAUUGGGAGGC TU	T * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4140	TCCCUGGAGAUUGCAGGAC TU	T * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4141	TCUGGAGAUUGCAGGACCC TU	T * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG * fA * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4142	TGAGGUCUCAGGCAGCCAC TU	T * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4143	TAGGUCUCAGGCAGCCACG TU	T * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC * fC * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4144	TGGUCUCAGGCAGCCACGG TU	T * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4145	TUCUCAGGCAGCCACGGCU TU	T * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG * mG fC * mC fA * mC * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4146	TCCAUCGGUCACCCAGCCC TU	T * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4147	TCUGGGACUCCUGCACGCU TU	T * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA * fC * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4148	TGCUCAGUGCAUCCUUGGC TU	T * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU * fU * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4149	TGCAUCCUUGGCGGUCUUG TU	T * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU * fC * mU * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4150	TCCAGCUUUAUUGGGAGGC TU	POT * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4151	TCCCUGGAGAUUGCAGGAC TU	POT * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4152	TCUGGAGAUUGCAGGACCC TU	POT * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG * fA * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4153	TGAGGUCUCAGGCAGCCAC	POT * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG	XXOXOXOXOXOXXX

[1872]

	TU	* mC fA * mG * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXX
WV-4154	TAGGUCUCAGGCAGCCACG TU	POT * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC * fC * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4155	TGGUCUCAGGCAGCCACGG TU	POT * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4156	TUCUCAGGCAGCCACGGCU TU	POT * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4157	TCCAUCGGUCACCCAGCCC TU	POT * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4158	TCUGGGACUCCUGCACGCU TU	POT * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA * fC * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4159	TGCUCAGUGCAUCCUUGGC TU	POT * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU * fU * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4160	TGCAUCCUUGGCGGUCUUG TU	POT * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU * fC * mU * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4161	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4162	TCCAGCUUUAUUGGGAGGC TU	T * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG fAmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4163	TCCCUGGAGAUUGCAGGAC TU	T * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4164	TCUGGAGAUUGCAGGACCC TU	T * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG fAmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4165	TGAGGUCUCAGGCAGCCAC TU	T * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fCmC fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4166	TAGGUCUCAGGCAGCCACG TU	T * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fCmA fCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4167	TGGUCUCAGGCAGCCACGG TU	T * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fAmC fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX

[1873]

WV-4168	TUCUCAGGCAGCCACGGCU TU	T * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC fGmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4169	TCCAUCGGUCACCCAGCCC TU	T * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA fGmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4170	TCUGGGACUCCUGCACGCU TU	T * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fCmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4171	TGCUCAGUGCAUCCUUGGC TU	T * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fUmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4172	TGCAUCCUUGGCGGUCUUG TU	T * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU fCmU fUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4173	TCCAGCUUUAUUGGGAGGC TU	POT * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG fAmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4174	TCCCUGGAGAUUGCAGGAC TU	POT * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4175	TCUGGAGAUUGCAGGACCC TU	POT * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG fAmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4176	TGAGGUCUCAGGCAGCCAC TU	POT * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fCmC fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4177	TAGGUCUCAGGCAGCCACG TU	POT * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fCmA fCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4178	TUCUCAGGCAGCCACGGCU TU	POT * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC fGmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4179	TCCAUCGGUCACCCAGCCC TU	POT * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA fGmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4180	TCUGGGACUCCUGCACGCU TU	POT * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fCmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4181	TGCUCAGUGCAUCCUUGGC TU	POT * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fUmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4182	TGCAUCCUUGGCGGUCUUG	POT * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC	XXOXOXOXOXOXOOO

[1874]

	TU	* mG fG * mU fCmU fUmG * T * mU	OXX
WV-4183	TCACTGAGAATACTGTCCCA A	POTeo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4184	TCACTGAGAATACTGTCCCA A	Teo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4185	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	POT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4186	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	T * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4187	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	VPT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-4188	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	POT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4189	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	T * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4190	TCACUGAGAAUACUGUCCC TU	VPT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4192	GCAUCCTTGGCGGTCUUGG U	L001mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4193	UGCUCAGTGCATCCTUGGC G	L001mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mU * mG * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4194	CCUGGGACTCCTGCACGCU G	L001mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4195	CUGCUGGGCCACCTGGGAC U	L001mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4196	GCCAUCGGTCACCCAGCCC C	L001mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4197	UGAAGCCATCGGTCACCCA G	L001mU * mG * mA * mA * mG * C * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mC * mC * mC * mA * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX

[1875]

WV-4198	CUUGUCCTTAACGGTGCUC C	L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4199	AGGUCTCAGGCAGCCACGG C	L001mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4200	UGAGGTCTCAGGCAGCCAC G	L001mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mC * mC * mA * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4201	CCUGGAGATTGCAGGACCC A	L001mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4202	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	L001mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mC * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4203	CUUGUCCAGCTTTATUGGG A	L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4204	GCAUCCTTGGCGGTCUUGG U	Mod001L001mG * mCmAmUmC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mUmUmGmG * mU	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4205	UGCUCAGTGCATCCTUGGC G	Mod001L001mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4206	CCUGGGACTCCTGCACGCU G	Mod001L001mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4207	CUGCUGGGCCACCTGGGAC U	Mod001L001mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4208	GCCAUCGGTCACCCAGCCC C	Mod001L001mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4209	UGAAGCCATCGGTCACCCA G	Mod001L001mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4210	CUUGUCCTTAACGGTGCUC C	Mod001L001mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4211	AGGUCTCAGGCAGCCACGG C	Mod001L001mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mAmCmGmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-4212	UGAGGTCTCAGGCAGCCAC	Mod001L001mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A	OXOOOXXXXXXXXXXO

[1876]

	G	* G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	OOX
WV-4213	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	Mod001L001mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-4214	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	Mod001L001mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-4215	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-4216	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-4217	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mA * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4218	CACCAAGACCGC CAAGGATGCACTGAGCAG	rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rT rG rC rA rC rT rG rA rG rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOO
WV-4219	GCACUGAGCAGC GUGCAGGAGUCCCAGGU	rG rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOO
WV-4220	GCAGGAGUCCCA GGUGGCCCAGCAGG	rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rA rG rG	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOO
WV-4221	GGCCAGGGGGCUG GGUGACCGAUGGCUUCAG	rG rG rC rC rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOO
WV-4222	UGGAGCACCGUUAAGGACA AGU	rU rG rG rA rG rC rA rC rC rG rU rU rA rA rG rG rG rA rC rA rA rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOO
WV-4223	UCAGCCGUGGCUGCCUGAG ACCUCAA	rU rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rU rC rA rA	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOO
WV-4224	UUGGGUCCUGCAAUCUCCA GGGCU	rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rC rA rA rU rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOO
WV-4225	UGGCCUCCCAA UAAAGCUGGACAAGAA	rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rG rA rA	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOO
WV-4226	AAUAAAGCUGG ACAAGAAGCUGCUAU	rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rA rU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOO

[1877]

WV-4227	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * m5C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4228	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4229	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * m5C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4230	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-4234	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4235	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT * R fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	RXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4236	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	POT fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4237	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4238	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * R fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	RXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4239	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4240	CACCAAGACCG CCAAGGAUGCACUGAGCAG	rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rU rG rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOO
WV-4245	TCAUCCUUGGCGGUCUUGG TU	T * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC * fU * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4246	TUGCUGGGCCACCUGGGAC	T * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC *	XXOXOXOXOXOXXXX

[1878]

	TU	mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXX
WV-4247	TGAAGCCAUCGGUCACCCA TU	T * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4248	TUUGUCCUUAACGGUGCUC TU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4249	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG TU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4250	TCAUCCUUGGCGGUCUUGG TU	POT * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC * fU * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4251	TUGCUGGGGCCACCUGGGAC TU	POT * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4252	TGAAGCCAUCGGUCACCCA TU	POT * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4253	TUUGUCCUUAACGGUGCUC TU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4254	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG TU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXX
WV-4255	TCAUCCUUGGCGGUCUUGG TU	T * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4256	TUGCUGGGGCCACCUGGGAC TU	T * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4257	TGAAGCCAUCGGUCACCCA TU	T * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fCmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4258	TUUGUCCUUAACGGUGCUC TU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU fGmC fUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4259	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG TU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fUmG fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX
WV-4260	TCAUCCUUGGCGGUCUUGG TU	POT * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOO OXX

[1879]

WV-4261	TUGCUGGGCCACCUGGGAC TU	POT * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOO OXX
WV-4262	TGAAGCCAUCGGUCACCCA TU	POT * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fCmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOO OXX
WV-4263	TUUGUCCUUAACGGUGCUC TU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU fGmC fUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOO OXX
WV-5288	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXS
WV-5289	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXS
WV-5290	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-5291	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-5292	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXS
WV-5293	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXS
WV-5294	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-5295	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-5296	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXX
WV-5297	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC	SXOXOXOXOXOXOXXX

[1880]

	TU	* mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXX
WV-5298	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-5299	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-5300	GUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-5301	AGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-5711	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	L001mG * mCmAmUmC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mUmUmGmG * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5712	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	L001mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5713	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	L001mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5714	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	L001mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5715	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	L001mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5716	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	L001mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5717	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	L001mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5718	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	L001mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mAmCmGmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX
WV-5719	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	L001mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXO OOX

[1881]

WV-5720	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	L001mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-5721	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	L001mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-5722	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-5723	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-5724	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6001	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSSSRSSRRRRR
WV-6002	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6003	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6004	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-6005	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6006	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSSSSROOOS
WV-6007	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA S	OSOOORSSSRSSRSSROOOS

[1882]

		* SmU	
WV-6008	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-6009	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	OSOOORSSSSSRSSSROOOS
WV-6017	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSSSSRSSRRRRR
WV-6018	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6019	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6020	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	L001mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-6021	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6022	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSSSSSROOOS
WV-6023	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSROOO S
WV-6024	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-6025	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	OSOOORSSSSSSRSSSROOOS
WV-6026	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST	RRRRRSSSSSSRSSRRRRR

[1883]

		* SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	
WV-6027	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	RRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6028	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	RRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6029	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-6030	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6031	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSRSSSSSROOOS
WV-6032	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSRSRSSROOOS
WV-6033	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOO OX
WV-6034	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	SOOORSSSSSSRSSSROOOS
WV-6035	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6036	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6037	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS

[1884]

WV-6038	TAGCUUCUUGU CCAGCUUUAUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6039	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6040	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6041	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6042	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6043	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6044	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6045	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6046	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6047	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6048	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU TU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXX XXS
WV-6049	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC *	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXS

[1885]

		AMC6T * SmU	
WV-6050	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6205	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXX XXXS
WV-6206	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fGmG fAmG fGmC * STGaNC6T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXOOO OOSS
WV-6214	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS
WV-6215	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fGmG fAmG fGmC * STGaNC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXOO OOOSS
WV-6411	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS
WV-6412	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXX XXXS
WV-6413	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXXXX XXXXS
WV-6414	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXSXXXX XXXXS
WV-6415	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU	SXOXOXOXSXOXSOXXXX

[1886]

	GCTU	fA * mU * S fUmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	XXXS
WV-6416	TGUCCAGCTUUATUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * Teo fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-6417	TGUCCAGCTUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-6418	TGUCCAGCUUUATUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * Teo fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXX XXXXS
WV-6419	TGUCCAGCTUUATUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * Teo fUmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOOXXX XXXXS
WV-6420	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU * fU * mC * fU * mU * fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXXXXXXXOXOXXXX XXXXS
WV-6421	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC * S fU * mU * S fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXSXSXOXOXXXXX XXXS
WV-6422	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6423	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC * S fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXSXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6424	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU * S fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXXXX XXXXS

[1887]

WV-6425	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC * S fU * mU * S fG * mU fC * mC fAmG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXSXSXOXOOXXXX XXXS
WV-6426	TAGCTUCUTGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * Teo fU * m5Ceo fU * Teo fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6427	TAGCTUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * Teo fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6428	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * m5Ceo fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6429	TAGCUUCUTGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * Teo fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6430	TAGCTUCUTGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * mG fC * Teo fU * m5Ceo fU * Teo fG * mU fC * mC fAmG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOOXXX XXXXS
WV-6431	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS S
WV-6432	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * SmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSSXXXX XXXS
WV-6433	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXX XXXS
WV-6434	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mGmGmGmAmGmGmC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXOOOO OOXS

[1888]

WV-6435	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * Geo * fG * Geo * fA * Geo * fG * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-6436	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * Geo * fG * Geo * fA * Geo * fG * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXX XXXS
WV-6437	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * Geo * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXX XXXS
WV-6438	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * GeoGeoGeoGeoAeoGeoGeom5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXOOO OOXS
WV-6439	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6440	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTC	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6441	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTA	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6442	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTG	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6443	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUmC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6444	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mCmA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T *	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX

[1889]

		mU	
WV-6445	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mGmC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6446	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * fU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6447	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mUmU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6448	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * fU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6449	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mUmA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6450	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * fU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6451	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * fG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6452	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * mG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6453	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * fG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6454	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * mA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6455	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA *	XXOXOXOXOXOXXXX

[1890]

	GCTU	mU fU * mG * fG * mG * fA * fG * fG * mC * T * mU	XXXXX
WV-6456	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-6457	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-6458	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmC * ST * SmU	SSOOOOOOOOOOOOOO OOOSS
WV-6459	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SSOOOOOOOOOOOOOO OOOOS
WV-6460	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU * S fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOSOOOOOOOOOOOOO OOOOS
WV-6461	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fC * SmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOSOOOOOOOOOOOO OOOOS
WV-6462	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC * S fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOSOOOOOOOOOOO OOOOS
WV-6463	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fA * SmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOSOOOOOOOOOO OOOOS
WV-6464	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG * S fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOSOOOOOOOOO OOOOS
WV-6465	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fC * SmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOSOOOOOOOO OOOOS
WV-6466	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU * S fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOSOOOOOOO OOOOS
WV-6467	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fU * SmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOSOOOOOO OOOOS
WV-6468	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU * S fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOSOOOOO OOOOS
WV-6469	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fA * SmU	SOOOOOOOOOOSOOOO

[1891]

	GCTU	fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	OOOOS
WV-6470	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU * S fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOSOOOO OOOOS
WV-6496	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fU * SmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOSOOO OOOOS
WV-6497	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG * S fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOSOO OOOOS
WV-6498	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fG * SmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOSO OOOOS
WV-6499	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG * S fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOS OOOOS
WV-6500	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fA * SmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOO SOOOS
WV-6501	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG * S fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOO OSOOS
WV-6502	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fG * SmCT * SmU	SOOOOOOOOOOO OOSOS
WV-6503	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmC * ST * SmU	SOOOOOOOOOOO OOOSS
WV-6504	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	SXOXOX0XXXOXXXXX XXXXS
WV-6505	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fGmG fAmG fGmC * SAMC6T * SmU	SXOXOX0XXXOXXXOO OOOSS
WV-6541	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-6542	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo *	OSRRRRSSSSSSSSSRRRRS

[1892]

		RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	
WV-6543	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRSSSSSSSSSSSRRRS
WV-6544	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-6545	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSSSSSSSSROOOS
WV-6546	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSSSSSSSSOOOS
WV-6547	AGCUTCTTGTCCAGCTUUA U	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUmA * SmU	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6548	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * RmG * RmC * RmU * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmU * RmU * RmU * RmA * RmU	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6549	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SmG * SmC * SmU * SmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-6550	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SmG * RmC * RmU * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmU * RmU * RmU * RmA * SmU	OSRRRRSSSRSSRSSRRRRS
WV-6551	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SmG * RmC * RmU * RmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * RmU * RmU * RmA * SmU	OSRRRSSSSRSSRSSSRRRS
WV-6552	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA	Mod001L001mA * mGmCmUmU * C * T * T * G * T *	OXOOOXXXXXXXXXXO

[1893]

	U	C * C * A * G * C * mUmUmUmA * mU	OOX
WV-6553	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SmGmCmUmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmUmUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSROOO S
WV-6554	AGCUUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6555	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-6556	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRRSSSRSSRSRRRRS
WV-6557	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRSSSSRSSRSSRRRS
WV-6558	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOO S
WV-6559	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6561	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * RTeo	OROOORSSSRSSRSSROOO R
WV-6562	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * RTeo	OROOOSSSSRSSRSSSOOO R
WV-6563	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * mG * mC * mU * Teo * C * T * T *	OXXXXXXXXXXXXXXXX

[1894]

		G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * Aeo * Teo	XXX
WV-6564	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmG * RmC * RmU * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RmU * RmU * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSRSRRRRR
WV-6565	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * SmC * SmU * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * SmU * SmU * SAeo * STeo	OSSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-6566	AGCUUCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * RmC * RmU * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RmU * RmU * RAeo * STeo	OSRRRRSSSRSSRSRRRRS
WV-6567	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * RmC * RmU * RTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * RmU * RmU * RAeo * STeo	OSRRRSSSSRSSRSSSRRRS
WV-6568	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-6569	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOO S
WV-6570	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6571	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUAeo * RTeo	OROOORSSSRSSRSSROOO R
WV-6572	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUAeo * RTeo	OROOOSSSSRSSRSSSOOO R
WV-6757	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo *	OSSSSRSSSRSSRSSRSSSS

[1895]

		RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	
WV-6758	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	SSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-6759	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	SSSSRSSSRSSRSRSSSS
WV-6760	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-6761	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	SOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6762	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	SOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6763	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-6764	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-6765	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-6766	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7104	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-7105	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * RC * ST *	OSSSSRSSSRSSRSSRSSSS

[1896]

		ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	
WV-7106	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXO OOX
WV-7107	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOO S
WV-7108	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-7139	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7140	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7141	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7142	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7143	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7144	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7145	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7146	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX

[1897]

WV-7147	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7148	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7149	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7150	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7151	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7152	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7153	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7154	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7155	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7156	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7157	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7158	ATAGCAGCTTCTTGTCGAGC	mA * Teo * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mG * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7159	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7160	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX

[1898]

WV-7161	AUAGCAGCTTCTTGTCCAU C	Aeo * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7162	AUAGCAGCTTCTTGTCCAU C	Aeo * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7163	AUAGCAGCTTCTTGTCCAU C	Aeo * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7164	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7165	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	mA * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7166	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	mA * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7167	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	mA * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7168	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7169	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7170	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7171	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7172	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7173	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7174	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG	Aeo * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1899]

	C	C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mG * m5Ceo	XX
WV-7175	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7176	AUAGCAGCTTCTTGTCCAG C	Aeo * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-7302	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-7303	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * lmU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-7304	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS
WV-7305	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * lmU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS
WV-7323	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-7324	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * lmU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXS
WV-7325	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS
WV-7326	TGUCCAGCUUAUUGGGAGG CTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * lmU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXX XXXXS

[1900]

WV-7490	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7491	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S
WV-7492	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7493	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S
WV-7494	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7495	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S
WV-7496	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7497	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S
WV-7498	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7499	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S

[1901]

		fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	
WV-7500	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS S
WV-7501	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSS S
WV-7502	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS S
WV-7503	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSS S
WV-7504	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS S
WV-7505	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSS S
WV-7521	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS S
WV-7522	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS S
WV-7523	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SG * SG * SG * SA * SG * SG * SC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7524	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTA	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG *	SSOSOSOSOSOSSSSSSSS

[1902]

	TTU	SmU fC * SmC fA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SmU	SS
WV-7525	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SG * SG * SA * SG * SG * SC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS S
WV-7526	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTA TTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSS S
WV-7527	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SG * SG * SG * SA * SG * SC * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-7528	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTA TTU	T * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-7540	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mU fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7541	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * mG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUmU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7542	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7543	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mC fA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7544	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * mA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCmA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX

[1903]

WV-7597	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fGmU * S fCmC * S fAmG * S fCmU * S fUmU * S fAmU * S fUmG * S fGmG * S fAmG * S fGmC * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOS OSS
WV-7598	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG fG * SmG fA * SmG fG * SmCT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOS OS
WV-7599	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fAmG * S fCmU * S fUmC * S fUmU * S fGmU * S fCmC * S fAmG * S fCmU * S fUmU * S fAmU * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOS OSS
WV-7600	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmUT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOS OS
WV-7635	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-7636	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-7637	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PO5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-7638	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-7639	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PS5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX
WV-7640	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXX XXXXX

[1904]

		* T * mU	
WV-7641	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PH5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7642	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PH5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7643	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7644	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7645	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PO5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7646	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7647	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PS5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7648	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7649	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PH5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7650	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU	PH5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG *	XXOXOXOXOXOXXXX

[1905]

	AUTU	mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXXX
WV-7660	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG AGTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7661	TCUUGUCCAGCUUUAUUGG GATU	T * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA * fU * mU * fG * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7662	TUCUUGUCCAGCUUUAUUG GGTU	T * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7663	TUAGCAGCUUCUUGUCCAG CUTU	T * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7664	TAUAGCAGCUUCUUGUCCA GCTU	T * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7665	TCAUAGCAGCUUCUUGUCC AGTU	T * fC * mA fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU * fG * mU * fC * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXX XXXXX
WV-7666	TUUGUCCAGCUUUAUUGGG AGTU	T * S fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7667	TCUUGUCCAGCUUUAUUGG GATU	T * S fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA * S fU * SmU * S fG * SmG * S fG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7668	TUCUUGUCCAGCUUUAUUG GGTU	T * S fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS

[1906]

WV-7669	TUAGCAGCUUCUUGUCCAG CUTU	T * S fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7670	TAUAGCAGCUUCUUGUCCA GCTU	T * S fA * SmU fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG * S fU * SmC * S fC * SmA * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7671	TCAUAGCAGCUUCUUGUCC AGTU	T * S fC * SmA fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS SS
WV-7672	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX
WV-7673	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mG * fC * mU * fU * mC * fU * mU * fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX

WV-493	CCAGCTTTATTAGGGACAGC	L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * T * T * T * A * T * T * A * G * G * G * Aeo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-495	CCAGCTTTATTAGGGACAGC	Mod001L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * T * T * T * A * T * T * A * G * G * G * Aeo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-692	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	G * G * A * G * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * A * G * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-693	TGGAGCAGCTGCCTCTAGGG	T * G * G * A * G * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * A * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1907]

WV-694	TGTTCCTGGAGCAGCTGCCT	T*G*T*T*C*C*T*G*G*A*G*C*A* G*C*T*G*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-695	TCCTTGGCGGTCTTGGTGGC	T*C*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T* T*G*G*T*T*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-696	ATCCTTGGCGGTCTTGGTGG	A*T*C*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C* T*T*G*G*T*T*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-697	CATCCTTGGCGGTCTTGGTG	C*A*T*C*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T* C*T*T*G*G*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-698	GCATCCTTGGCGGTCTTGGT	G*C*A*T*C*C*C*T*T*G*G*C*G*G* T*C*T*T*G*G*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-699	CTGGCCTGCTGGGCCACCTG	C*T*G*G*G*C*C*C*T*G*C*T*G*G*G *C*C*A*C*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-700	GGCGGTCTTGGTGGCGTGCT	G*G*G*C*G*G*G*T*C*T*T*G*G*T*G *G*C*G*T*T*G*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-701	TGGCGGTCTTGGTGGCGTGC	T*G*G*G*C*G*G*G*T*C*T*T*G*G*T* G*G*G*C*G*T*T*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-702	TTGGCGGTCTTGGTGGCGTG	T*T*G*G*G*C*G*G*G*T*C*T*T*G*G*G* T*G*G*G*C*G*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-703	CTTGGCGGTCTTGGTGGCGT	C*T*T*T*G*G*G*C*G*G*T*T*C*T*T*G*G* G*T*T*G*G*G*C*G*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-704	CCTTGGCGGTCTTGGTGGCG	C*C*C*T*T*T*G*G*G*C*G*G*T*T*C*T*T*T* G*G*T*T*G*G*G*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-705	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	G*C*C*C*C*C*C*T*G*G*G*C*C*C*T*G*G*C *T*G*G*G*G*C*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-706	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	G*G*G*C*A*G*A*G*G*G*C*C*C*A*G*G*G *A*G*C*C*G*C*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-707	GAGGCATCCTCGGCCTCTGA	G*A*G*G*G*C*C*A*T*C*C*C*T*C*C*G*G*G *C*C*C*T*C*C*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-708	GGAGGCATCCTCGGCCTCTG	G*G*G*A*G*G*G*C*C*A*T*C*C*C*T*C*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1908]

		*G*C*C*C*T*C*T*G	
WV-709	GGGAGGCATCCTCGGCCTCT	G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-710	AGGGAGGCATCCTCGGCCTC	A*G*G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-711	AAGGGAGGCATCCTCGGCCT	A*A*G*G*G*G*A*G*G*C*C*A*T*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-712	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	G*A*A*G*G*G*G*A*G*G*C*C*A*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-713	GGTCTTGGTGGCGTGCTTCA	G*G*T*C*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-714	GCGGTCTTGGTGGCGTGCTT	G*C*G*G*T*T*C*C*T*T*G*G*T*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-715	GTCTCAGGCAGCCACGGCTG	G*T*C*T*T*C*C*A*G*G*C*C*A*G*C*C*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-716	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	A*G*G*G*C*C*C*C*A*G*C*C*A*T*G*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-717	TGCATCCTTGGCGGTCTTGG	T*G*G*C*A*T*T*C*C*C*T*T*T*G*G*C*C*G*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-718	GTGCATCCTTGGCGGTCTTG	G*T*T*G*G*C*C*A*T*T*C*C*T*T*T*G*G*C*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-719	CTGCTGGGCCACCTGGGACT	C*T*T*G*G*C*C*T*T*G*G*G*C*C*C*A*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-720	TGAAGCCATCGGTCACCCAG	T*T*G*A*A*A*G*G*C*C*C*A*T*T*C*C*G*G*T*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-721	CTGAAGCCATCGGTCACCCA	C*T*T*G*G*A*A*A*G*G*C*C*C*A*T*T*C*C*G*G*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-722	CTTGTCCTTAACGGTGCTCC	C*T*T*T*G*T*T*C*C*C*T*T*T*A*A*C*C*G*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1909]

WV-723	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	T*G*T*C*C*A*G*C*T*T*T*A*T* T*G*G*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-724	TGCCTCTAGGGATGAACTGA	T*G*C*C*C*T*C*T*A*G*G*G*A*T* G*A*A*C*C*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-725	CTGCATGGCACCTCTGTTCC	C*T*G*C*A*T*T*G*G*C*A*C*C*T* C*T*G*T*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-726	GGGCTGCATGGCACCTCTGT	G*G*G*C*C*T*G*C*A*T*G*G*C*A *C*C*T*C*T*G*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-727	CTCTGAAGCTCGGGCAGAGG	C*T*C*C*T*G*A*A*G*C*C*T*C*G*G* G*C*A*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-728	CCTCTGAAGCTCGGGCAGAG	C*C*C*T*C*C*T*G*A*A*G*C*C*T*C*G* G*G*C*A*G*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-729	GCCTCTGAAGCTCGGGCAGA	G*C*C*C*T*C*C*T*G*A*A*A*G*C*C*T*C* G*G*G*G*C*A*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-730	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	C*G*G*G*C*C*C*T*C*C*T*G*A*A*A*G*C* T*C*G*G*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-731	TCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	T*C*G*G*G*C*C*C*T*C*T*G*A*A*A*G* C*T*C*G*G*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-732	CTCGGCCTCTGAAGCTCGGG	C*T*C*C*G*G*G*C*C*C*T*C*T*G*A*A*A* G*C*C*T*C*G*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-733	CCTCGGCCTCTGAAGCTCGG	C*C*C*T*C*C*G*G*G*C*C*C*T*C*T*G*A* A*G*C*C*T*C*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-734	TCCTCGGCCTCTGAAGCTCG	T*C*C*C*C*T*C*C*G*G*G*C*C*C*T*C*T*G* A*A*A*G*C*C*T*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-735	TGCTCAGTGCATCCTTGGCG	T*G*C*C*T*C*C*A*G*G*T*G*C*C*A*T*C* C*C*T*T*G*G*G*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-736	CCTGGGACTCCTGCACGCTG	C*C*C*T*G*G*G*G*A*C*C*T*C*C*C*T*G* C*A*C*C*G*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-737	CCACCTGGGACTCCTGCACG	C*C*C*A*C*C*C*T*G*G*G*G*A*C*C*T*C* C*A*C*C*G*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1910]

		C*T*G*C*A*C*G	
WV-738	TCGGTCACCCAGCCCCTGGC	T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C* C*C*C*T*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-739	ATCGGTCACCCAGCCCCTGG	A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G* C*C*C*C*T*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-740	CATCGGTCACCCAGCCCCTG	C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A* G*C*C*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-741	CCATCGGTCACCCAGCCCCT	C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C* A*G*C*C*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-742	GCCATCGGTCACCCAGCCCC	G*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C* C*A*G*C*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-743	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	A*G*C*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C* C*C*A*G*C*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-744	TCCAGCTTTATTGGGAGGCC	T*C*C*C*A*G*C*T*T*T*A*T*T*G* G*G*A*G*G*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-745	CATCCTCGGCCTCTGAAGCT	C*A*T*C*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C* T*G*A*A*G*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-746	AGGCATCCTCGGCCTCTGAA	A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C *C*T*C*T*G*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-747	TCTTGGTGGCGTGCTTCATG	T*C*T*T*G*G*T*G*C*G*T*G* C*T*T*C*A*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-748	CACGCTGCTCAGTGCATCCT	C*A*C*G*C*T*G*C*T*C*A*G*T* G*C*A*T*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-749	CTCCTGCACGCTGCTCAGTG	C*T*C*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T*G* C*T*C*A*G*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-750	GGACTCCTGCACGCTGCTCA	G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G* C*T*G*C*T*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-751	GGGACTCCTGCACGCTGCTC	G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C* G*C*T*G*C*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1911]

WV-752	TGGGACTCCTGCACGCTGCT	T*G*G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*C*T*G*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-753	AGGTCTCAGGCAGCCACGGC	A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*A*C*A*C*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-754	GAGGTCTCAGGCAGCCACGG	G*A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*A*C*C*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-755	TGAGGTCTCAGGCAGCCACG	T*G*A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*C*A*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-756	CCTGGAGATTGCAGGACCCA	C*C*T*G*G*A*G*A*T*T*T*G*C*A*G*G*A*C*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-757	GCCCTGGAGATTGCAGGACC	G*C*C*C*C*T*G*G*A*G*A*T*T*G*C*A*G*G*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-758	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	C*C*C*A*G*G*A*G*C*G*C*C*C*A*G*G*A*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-759	CGTGCTTCATGTAACCCTGC	C*G*T*G*C*T*T*C*A*T*G*T*A*A*C*C*C*C*T*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-760	TGGTCTGACCTCAGGGTCCA	T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*G*T*C*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-761	TTGGTCTGACCTCAGGGTCC	T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*T*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-762	AAGTTGGTCTGACCTCAGGG	A*A*G*T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-763	TGAAGTTGGTCTGACCTCAG	T*G*A*A*G*T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-764	CACGGCTGAAGTTGGTCTGA	C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*G*G*T*C*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-765	CCACGGCTGAAGTTGGTCTG	C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-766	GCCACGGCTGAAGTTGGTCT	G*C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*G*G*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1912]

WV-767	AGCCACGGCTGAAGTTGGTC	*T*T*G*G*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
		A*G*C*C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A *G*T*T*G*G*T*C	
WV-768	GTCTTGGTGGCGTGCTTCAT	G*T*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G*T* G*C*T*T*C*A*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-769	CAGTGCATCCTTGGCGGTCT	C*A*G*T*G*C*A*T*C*C*T*T*G* G*C*G*G*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-770	CTGCCTCTAGGGATGAACTG	C*T*G*C*C*C*T*C*T*A*G*G*G*A* T*G*A*A*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-771	GGCATCCTCGGCCTCTGAAG	G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C* *T*C*T*G*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-772	TTGGTGGCGTGCTTCATGTA	T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C*T* T*C*A*T*G*T*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-773	GCGTGCTTCATGTAACCCTG	G*C*G*T*G*C*T*T*C*A*T*G*T* A*A*C*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-774	TGAGAAGGGAGGCATCCTCG	T*G*A*G*A*A*G*G*G*A*G*G*C *A*T*C*C*T*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-775	GCTGAAGTTGGTCTGACCTC	G*C*T*G*A*A*G*T*T*G*G*T*C* T*G*A*C*C*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-776	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	G*G*G*C*C*T*C*C*C*A*A*G*G *C*A*A*A*C*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-777	GTTTATGCCCCTGGGCCTGA	G*T*T*T*A*T*G*C*C*C*C*T*G* G*G*C*C*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-778	AACCTTAGCTGGGTCTGCCA	A*A*C*C*C*T*T*A*G*C*T*G*G*G* T*C*T*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-779	CACCCATTGGGACTGGGATC	C*A*C*C*C*C*A*T*T*G*G*G*A*C* T*G*G*G*A*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-780	CTCCTGCTTGACCACCCATT	C*T*C*C*C*T*G*C*T*T*G*A*C*C* A*C*C*C*A*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1913]

WV-781	GCTCCTGCTTGACCACCCAT	G*C*T*C*C*C*T*G*C*T*T*G*A*C*C*A*C*C*C*C*A*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-782	TGGGCTCCTGCTTGACCACC	T*G*G*G*C*T*C*C*T*G*C*T*T*G*A*C*C*C*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-783	GCCTGACAAAGGCCCTGTGA	G*C*C*C*T*G*A*C*A*A*A*G*G*C*C*C*C*T*G*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-784	TCCTTGCAGGAACCCCAGCA	T*C*C*C*T*T*T*G*C*A*G*G*A*A*C*C*C*C*C*A*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-785	ACACCACCCTCTCAACTTCA	A*C*C*A*C*C*C*A*C*C*C*C*T*C*T*C*C*A*A*A*C*T*T*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-786	ACACCCATGTCCCCACTGGA	A*C*C*A*C*C*C*C*C*A*T*G*T*C*C*C*C*C*A*C*C*T*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-787	TGAGAACTCCTCTGTAGGCA	T*G*G*A*G*A*A*A*C*T*C*C*C*T*C*T*T*G*T*A*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-788	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	mG*mG*mA*mG*mC*A*G*C*T*G*C*C*T*C*T*A*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-789	UGGAGCAGCTGCCTCTAGGG	mU*mG*mG*mA*mG*C*A*G*C*T*G*C*C*T*C*T*C*A*T*A*G*G*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-790	UGUUCCTGGAGCAGCTGCCT	mU*mG*mU*mU*mC*C*T*G*G*A*G*C*A*G*C*T*G*C*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-791	UCCUUGGCGGTCTTGGTGGC	mU*mC*mC*mU*mU*G*G*C*G*G*T*C*T*T*G*G*T*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-792	AUCCUTGGCGGTCTTGGTGG	mA*mU*mC*mC*mU*T*G*G*C*G*G*T*C*T*T*G*G*T*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-793	CAUCCTTGGCGGTCTTGGTG	mC*mA*mU*mC*mC*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T*T*G*G*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-794	GCAUCCTTGGCGGTCTTGGT	mG*mC*mA*mU*mC*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T*T*G*G*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-795	CUGGCCTGCTGGGCCACCTG	mC*mU*mG*mG*mC*C*T*G*C*T*G*G*C*C*T*G*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1914]

		* G * G * C * C * A * C * C * T * G	
WV-796	GGCGGTCTTGGTGGCGTGCT	mG * mG * mC * mG * mG * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-797	UGGCGGTCTTGGTGGCGTGC	mU * mG * mG * mC * mG * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-798	UUGGCGGTCTTGGTGGCGTG	mU * mU * mG * mG * mC * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-799	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGT	mC * mU * mU * mG * mG * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-800	CCUUGGCGGTCTTGGTGGCG	mC * mC * mU * mU * mG * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-801	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	mG * mC * mC * mC * mC * T * G * G * C * C * C * T * G * G * C * T * G * G * G * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-802	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mG * mC * mA * mG * A * G * G * C * C * A * G * G * A * G * C * G * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-803	GAGGCATCCTCGGCCTCTGA	mG * mA * mG * mG * mC * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-804	GGAGGCATCCTCGGCCTCTG	mG * mG * mA * mG * mG * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-805	GGGAGGCATCCTCGGCCTCT	mG * mG * mG * mA * mG * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-806	AGGGAGGCATCCTCGGCCTC	mA * mG * mG * mG * mA * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-807	AAGGGAGGCATCCTCGGCCT	mA * mA * mG * mG * mG * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-808	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mA * mA * mG * mG * G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-809	GGUCUTGGTGGCGTGCTTCA	mG * mG * mU * mC * mU * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1915]

WV-810	GCGGUCTTGGTGGCGTGCTT	mG * mC * mG * mG * mU * C * T * T * G * G * T * G * C * G * T * G * C * T * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-811	GUCUCAGGCAGCCACGGCTG	mG * mU * mC * mU * mC * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * G * G * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-812	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	mA * mG * mG * mC * mC * A * G * C * A * T * G * C * C * T * G * G * A * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-813	UGCAUCCTTGGCGGTCTTGG	mU * mG * mC * mA * mU * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-814	GUGCATCCTTGGCGGTCTTG	mG * mU * mG * mC * mA * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-815	CUGCUGGGCCACCTGGGACT	mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * G * G * A * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-816	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mG * mA * mA * mG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-817	CUGAAGCCATCGGTCACCCA	mC * mU * mG * mA * mA * G * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-818	CUUGUCCTTAACGGTGCTCC	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * G * C * T * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-819	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-820	UGCCUCTAGGGATGAACTGA	mU * mG * mC * mC * mU * C * T * A * G * G * G * A * T * G * A * A * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-821	CUGCATGGCACCTCTGTTCC	mC * mU * mG * mC * mA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * G * T * T * T * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-822	GGGCUGCATGGCACCTCTGT	mG * mG * mG * mC * mU * G * C * A * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-823	CUCUGAAGCTCGGGCAGAGG	mC * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * T * T * C * G * G * C * A * G * A * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-824	CCUCUGAAGCTCGGGCAGAG	mC * mC * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1916]

WV-825	GCCUCTGAAGCTCGGGCAGA	* C * G * G * G * C * A * G * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
		mG * mC * mC * mU * mC * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * C * A * G * C * A * G	
WV-826	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	mC * mG * mG * mC * mC * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-827	UCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	mU * mC * mC * mG * mG * mC * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-828	CUCGGCCTCTGAAGCTCGGG	mC * mU * mC * mC * mG * mG * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-829	CCUCGGCCTCTGAAGCTCGG	mC * mC * mU * mC * mC * mG * mG * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-830	UCCUCGGCCTCTGAAGCTCG	mU * mC * mC * mC * mU * mC * mC * G * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-831	UGCUCAGTGCATCCTTGGCG	mU * mG * mC * mC * mU * mC * mC * A * G * T * G * G * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-832	CCUGGGACTCCTGCACGCTG	mC * mC * mU * mG * mG * mG * G * A * C * T * C * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-833	CCACCTGGGACTCCTGCACG	mC * mC * mA * mC * mC * T * G * G * G * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-834	UCGGUCACCCAGCCCCTGGC	mU * mC * mG * mG * mU * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * C * T * G * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-835	AUCGGTCACCCAGCCCCTGG	mA * mU * mC * mG * mG * T * C * A * C * C * C * C * A * G * C * C * C * C * T * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-836	CAUCGGTCACCCAGCCCCTG	mC * mA * mU * mC * mG * mG * G * T * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * C * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-837	CCAUCGGTCACCCAGCCCCT	mC * mC * mA * mU * mC * G * G * G * T * C * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-838	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * C * C * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1917]

WV-839	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mG * mC * mC * mA * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-840	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * G * G * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-841	CAUCCTCGGCCTCTGAAGCT	mC * mA * mU * mC * mC * T * C * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-842	AGGCATCCTCGGCCTCTGAA	mA * mG * mG * mC * mA * T * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-843	UCUUGGTGGCGTGCTTCATG	mU * mC * mU * mU * mG * G * T * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * A * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-844	CACGCTGCTCAGTGCATCCT	mC * mA * mC * mG * mC * T * G * C * T * C * A * G * T * G * C * A * T * T * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-845	CUCCUGCACGCTGCTCAGTG	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C * A * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-846	GGACUCCTGCACGCTGCTCA	mG * mG * mA * mC * mU * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-847	GGGACTCCTGCACGCTGCTC	mG * mG * mG * mA * mC * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-848	UGGGACTCCTGCACGCTGCT	mU * mG * mG * mG * mA * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * C * T * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-849	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * C * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-850	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mA * mG * mG * mU * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * C * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-851	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * G * C * C * A * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-852	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * A * C * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-853	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mC * mC * mU * mG * G * G * A * G * A * T * G * G * G * A * T * C * C * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1918]

		* T * G * C * A * G * G * A * C * C	
WV-854	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	mC * mC * mA * mG * mG * A * G * C * G * C * C * A * G * G * A * G * G * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-855	CGUGCTTCATGTAACCCTGC	mC * mG * mU * mG * mC * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * C * C * T * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-856	UGGUCTGACCTCAGGGTCCA	mU * mG * mG * mU * mC * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * T * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-857	UUGGUCTGACCTCAGGGTCC	mU * mU * mG * mG * mU * C * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * G * T * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-858	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mA * mG * mU * mU * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-859	UGAAGTTGGTCTGACCTCAG	mU * mG * mA * mA * mG * T * T * G * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * C * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-860	CACGGCTGAAGTTGGTCTGA	mC * mA * mC * mG * mG * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-861	CCACGGCTGAAGTTGGTCTG	mC * mC * mA * mC * mG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-862	GCCACGGCTGAAGTTGGTCT	mG * mC * mC * mA * mC * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-863	AGCCACGGCTGAAGTTGGTC	mA * mG * mC * mC * mA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-864	GUCUUGGTGGCGTGCTTCAT	mG * mU * mC * mU * mU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * A * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-865	CAGUGCATCCTTGGCGGTCT	mC * mA * mG * mU * mG * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-866	CUGCCTCTAGGGATGAACTG	mC * mU * mG * mC * mC * T * C * T * A * G * G * G * A * T * G * A * A * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-867	GGCAUCCTCGGCCTCTGAAG	mG * mG * mC * mA * mU * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1919]

WV-868	UUGGUGGCGTGCTTCATGTA	mU * mU * mG * mG * mU * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * A * T * G * T * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-869	GCGUGCTTCATGTAACCCTG	mG * mC * mG * mU * mG * C * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * C * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-870	UGAGAAGGGAGGCATCCTCG	mU * mG * mA * mG * mA * A * G * G * G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-871	GCUGAAGTTGGTCTGACCTC	mG * mC * mU * mG * mA * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-872	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mG * mG * mC * mC * T * C * C * C * A * A * G * G * C * A * A * A * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-873	GUUUATGCCCCTGGGCCTGA	mG * mU * mU * mU * mA * T * G * C * C * C * C * T * G * G * G * C * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-874	AACCUTAGCTGGGTCTGCCA	mA * mA * mC * mC * mU * T * A * G * C * T * G * G * G * T * C * T * G * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-875	CACCCATTGGGACTGGGATC	mC * mA * mC * mC * A * T * T * G * G * G * A * C * T * G * G * G * A * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-876	CUCCUGCTTGACCACCCATT	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * T * T * G * A * C * C * A * C * C * C * A * T * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-877	GCUCCTGCTTGACCACCCAT	mG * mC * mU * mC * mC * T * G * C * T * T * G * A * C * C * A * C * C * C * A * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-878	UGGGCTCCTGCTTGACCACC	mU * mG * mG * mG * mC * T * C * C * C * T * G * C * T * T * G * A * C * C * A * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-879	GCCUGACAAAGGCCCTGTGA	mG * mC * mC * mC * mU * mG * A * C * A * A * A * A * G * G * C * C * C * T * G * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-880	UCCUUGCAGGAACCCCAGCA	mU * mC * mC * mU * mU * G * C * A * G * G * A * A * C * C * C * C * A * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-881	ACACCACCCTCTCAACTTCA	mA * mC * mA * mC * mC * A * C * C * C * T * C * T * C * A * A * C * T * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-882	ACACCCATGTCCCCACTGGA	mA * mC * mA * mC * mC * C * A * T * G * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1920]

		* C * C * C * A * C * T * G * G * A	
WV-883	UGAGAACTCCTCTGTAGGCA	mU * mG * mA * mG * mA * A * C * T * C * C * T * C * T * G * T * A * G * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1850	UCCUUGGCGGTCTTGGUGGC	mU * mCmCmUmU * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * mGmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1851	AUCCUTGGCGGTCTTGGUGG	mA * mUmCmCmU * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * mGmGmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1852	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	mG * mCmAmUmC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mUmUmGmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1853	CUGGCCTGCTGGGCCACCUG	mC * mUmGmGmC * C * T * G * C * T * G * G * G * C * C * mAmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1854	GGCGGTCTTGGTGGCGUGCU	mG * mGmCmGmG * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * mUmGmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1855	UGGCGGTCTTGGTGGCGUGC	mU * mGmGmCmG * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * mCmGmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1856	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGU	mC * mUmUmGmG * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * mGmGmCmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1857	CCUUGGCGGTCTTGGUGGCG	mC * mCmUmUmG * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * mUmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1858	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mGmCmAmG * A * G * G * C * C * A * G * G * A * G * mCmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1859	GGGAGGCATCCTCGGCCUCU	mG * mGmGmAmG * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * mCmCmUmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1860	AAGGGAGGCATCCTCGGCCU	mA * mAmGmGmG * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * mGmGmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1861	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mAmAmGmG * G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * mCmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1862	GCGGUCTTGGTGGCGUGCUU	mG * mCmGmGmU * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * mUmGmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1921]

WV-1863	GUCUCAGGCAGCCACGGCUG	mG * mUmCmUmC * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * mGmGmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1864	UGCAUCCTTGGCGGTCUUGG	mU * mGmCmAmU * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * mCmUmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1865	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1866	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1867	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1868	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1869	CUGCATGGCACCTCTGUUCC	mC * mUmGmCmA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * mGmUmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1870	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1871	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1872	UCGGUCACCCAGCCCCUGGC	mU * mCmGmGmU * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * mCmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1873	AUCGGTCACCCAGCCCCUGG	mA * mUmCmGmG * T * C * A * C * C * C * C * A * G * C * C * mCmCmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1874	CAUCGGTCACCCAGCCCCUG	mC * mAmUmCmG * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * C * mCmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1875	CCAUCGGTCACCCAGCCCCU	mC * mCmAmUmC * G * G * T * C * C * A * C * C * C * A * G * mCmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1876	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * C * A * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1877	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mGmCmCmA * T * C * G * G * T * C * C * A * C * A * mGmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1922]

		C * C * C * mAmGmCmC * mC	
WV-1878	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1879	CACGCTGCTCAGTGCAUCCU	mC * mAmCmGmC * T * G * C * T * C * A * G * T * G * C * mAmUmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1880	CUCCUGCACGCTGCTCAGUG	mC * mUmCmCmU * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * mCmAmGmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1881	GGGACTCCTGCACGCUGCUC	mG * mGmGmAmC * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * mUmGmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1882	UGGGACTCCTGCACGCUGCU	mU * mGmGmGmA * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G * mCmUmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1883	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mAmCmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1884	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mAmGmGmU * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * mCmAmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1885	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1886	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1887	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mCmCmCmU * G * G * A * G * A * T * T * G * C * A * mGmGmAmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1888	CGUGCTTCATGTAACCCUGC	mC * mGmUmGmC * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * mCmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1889	UGGUCTGACCTCAGGGUCCA	mU * mGmGmUmC * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * mGmUmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1890	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mAmGmUmU * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * mCmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1891	CCACGGCTGAAGTTGGUCUG	mC * mCmAmCmG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * mGmUmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1923]

WV-1892	AGCCACGGCTGAAGTUGGUC	mA * mGmCmCmA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * mUmGmGmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1893	GUCUUGGTGGCGTGCUUCAU	mG * mUmCmUmU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * mUmUmUmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1894	GCGUGCTTCATGTAACCCUG	mG * mCmGmUmG * C * T * T * C * A * T * G * T * A * A * mCmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1895	GCUGAAGTTGGTCTGACCUC	mG * mCmUmGmA * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * mAmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1896	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mGmGmCmC * T * C * C * C * A * A * G * G * C * A * mAmAmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1897	AACCUTAGCTGGGTCUGCCA	mA * mAmCmCmU * T * A * G * C * T * G * G * G * T * C * mUmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2115	UUGUCCAGCTTTATTGGGAG	mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * T * mG * mG * mG * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2116	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2117	UCUUGTCCAGCTTTAUUGGG	mU * mC * mU * mU * mG * T * C * C * A * G * C * T * T * T * A * mU * mU * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2118	UUCUUGTCCAGCTTTAUUGG	mU * mU * mC * mU * mU * G * T * C * C * C * A * G * C * T * T * T * mA * mU * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2119	CUUCUTGTCCAGCTTUAUUG	mC * mU * mU * mC * mU * T * G * T * C * C * C * A * G * C * T * T * T * mU * mA * mU * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2120	GCUUCTTGTCCAGCTUUAUU	mG * mC * mU * mU * mC * T * T * T * G * T * C * C * A * G * C * T * T * mU * mU * mA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2121	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2122	CAGCUTCTTGTCCAGCUUUA	mC * mA * mG * mC * mU * T * C * T * T * T * G * T * C * C * A * G * mC * mU * mU * mU * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2123	GCAGCTTCTTGTCCAGCUUU	mG * mC * mA * mG * mC * T * T * T * C * T * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1924]

WV-2124	AGCAGCTTCTTGTCCAGCUU	* T * C * C * A * mG * mC * mU * mU * mU mA * mG * mC * mA * mG * C * T * T * C * T * T * G * T * C * C * mA * mG * mC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2125	UAGCAGCTTCTTGTCCAGCU	mU * mA * mG * mC * mA * G * C * T * T * C * T * T * G * T * C * mC * mA * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2126	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2127	CAUAGCAGCTTCTTGUCCAG	mC * mA * mU * mA * mG * C * A * G * C * T * T * C * T * T * G * mU * mC * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2128	UUGUCCAGCTTTATTGGGAG	mU * mUmGmUmC * C * A * G * C * T * T * T * A * T * T * mGmGmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2129	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2130	UCUUGTCCAGCTTTAUUGGG	mU * mCmUmUmG * T * C * C * A * G * C * T * T * T * A * mUmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2131	UUCUUGTCCAGCTTTAUUGG	mU * mUmCmUmU * G * T * C * C * A * G * C * T * T * T * mAmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2132	CUUCUTGTCCAGCTTUAUUG	mC * mUmUmCmU * T * G * T * C * C * A * G * C * T * T * mUmAmUmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2133	GCUUCTTGTCCAGCTUUAUU	mG * mCmUmUmC * T * T * G * T * C * C * A * G * C * T * mUmUmAmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2134	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * mGmCmUmU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mUmUmUmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2135	CAGCUTCTTGTCCAGCUUUA	mC * mAmGmCmU * T * C * T * T * G * T * C * C * A * G * mCmUmUmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2136	GCAGCTTCTTGTCCAGCUUU	mG * mCmAmGmC * T * T * C * T * T * G * T * C * C * A * mGmCmUmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2137	AGCAGCTTCTTGTCCAGCUU	mA * mGmCmAmG * C * T * T * C * T * T * G * T * C * C * mAmGmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1925]

WV-2138	UAGCAGCTTCTTGTCCAGCU	mU * mAmGmCmA * G * C * T * T * C * T * T * G * T * C * mCmAmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2139	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2140	CAUAGCAGCTTCTTGUCCAG	mC * mAmUmAmG * C * A * G * C * T * T * C * T * T * G * mUmCmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2141	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2549	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * RT * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSSRSSOOOS
WV-2550	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2551	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2552	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * RT * SG * SG * SmGmAmG * SmG	SOOOOSSSSSSSSRSSSOOS
WV-2553	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSSSSSRSSOS
WV-2554	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	SOOOOSSSSSSSSSSRSSSS
WV-2677	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX
WV-2678	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmCmA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * mG	XOOOOXXXXXXXXXXXXXX

[1926]

WV-1391	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	mG * mG * mA * mG * mC * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * mA * mG * mG * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1392	UGGAGCAGCTGCCTCUAGGG	mU * mG * mG * mA * mG * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * mU * mA * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1393	UGUUCCTGGAGCAGCUGCCU	mU * mG * mU * mU * mC * C * T * G * G * A * G * C * A * G * C * mU * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1394	UCCUUGGCGGTCTTGGUGGC	mU * mC * mC * mU * mU * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * mG * mU * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1395	AUCCUTGGCGGTCTTGGUGG	mA * mU * mC * mC * mU * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * mG * mG * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1396	CAUCCTTGGCGGTCTUGGUG	mC * mA * mU * mC * mC * T * T * G * G * G * C * G * G * T * C * T * mU * mG * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1397	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1398	CUGGCCTGCTGGGCCACCUG	mC * mU * mG * mG * mC * C * T * G * C * T * G * G * G * C * C * mA * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1399	GGCGGTCTTGGTGGCGUGCU	mG * mG * mC * mG * mG * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * mG * mU * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1400	UGGCGGTCTTGGTGGCGUGC	mU * mG * mG * mC * mG * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * mC * mG * mU * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1401	UUGGCGGTCTTGGTGGCGUG	mU * mU * mG * mG * mC * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * mC * mG * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1402	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGU	mC * mU * mU * mG * mG * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * mG * mG * mC * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1403	CCUUGGCGGTCTTGGUGGCG	mC * mC * mU * mU * mG * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * mU * mG * mG * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1404	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	mG * mC * mC * mC * mC * T * G * G * G * C * C * T * G * C * T * G * mG * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1405	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mG * mC * mA * mG * A * G * G * C * C *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1927]

		A * G * G * A * G * mC * mG * mC * mC * mA	
WV-1406	GAGGCATCCTCGGCCUCUGA	mG * mA * mG * mG * mC * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * mU * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1407	GGAGGCATCCTCGGCCUCUG	mG * mG * mA * mG * mG * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * mC * mU * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1408	GGGAGGCATCCTCGGCCUCU	mG * mG * mG * mA * mG * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * mC * mC * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1409	AGGGAGGCATCCTCGGCCUC	mA * mG * mG * mG * mA * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G * mG * mC * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1410	AAGGGAGGCATCCTCGGCCU	mA * mA * mG * mG * mG * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * mG * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1411	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mA * mA * mG * mG * G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * mC * mG * mG * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1412	GGUCUTGGTGGCGTGCUUCA	mG * mG * mU * mC * mC * mU * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G * mC * mU * mU * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1413	GCGGUCTTGGTGGCGUGCUU	mG * mC * mG * mG * mU * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * mU * mG * mC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1414	GUCUCAGGCAGCCACGGCUG	mG * mU * mC * mU * mC * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * mG * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1415	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	mA * mG * mG * mC * mC * A * G * C * A * T * G * C * C * T * G * mG * mA * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1416	UGCAUCCTTGGCGGTCUUGG	mU * mG * mC * mA * mU * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * mC * mU * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1417	GUGCATCCTTGGCGGUCUUG	mG * mU * mG * mC * mA * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * mU * mC * mU * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1418	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1419	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mG * mA * mA * mG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mC * mC * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1928]

WV-1420	CUGAAGCCATCGGTCACCCA	mC * mU * mG * mA * mA * G * C * C * A * T * C * G * G * T * C * mA * mC * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1421	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1422	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mG * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1423	UGCCUCTAGGGATGAACUGA	mU * mG * mC * mC * mU * C * T * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1424	CUGCATGGCACCTCTGUUCC	mC * mU * mG * mC * mA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * mG * mU * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1425	GGGCUGCATGGCACCUCUGU	mG * mG * mG * mC * mU * G * C * A * T * G * G * C * A * C * C * C * mU * mC * mU * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1426	CUCUGAAGCTCGGGCAGAGG	mC * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C * mA * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1427	CCUCUGAAGCTCGGGCAGAG	mC * mC * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * mC * mA * mG * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1428	GCCUCTGAAGCTCGGGCAGA	mG * mC * mC * mU * mC * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * mG * mC * mA * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1429	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	mC * mG * mG * mC * mC * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1430	UCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	mU * mC * mG * mG * mC * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * mC * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1431	CUCGGCCTCTGAAGCUCGGG	mC * mU * mC * mG * mG * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * mU * mC * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1432	CCUCGGCCTCTGAAGCUCGG	mC * mC * mU * mC * mG * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * mC * mU * mC * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1433	UCCUCGGCCTCTGAAGCUCG	mU * mC * mC * mU * mC * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * mG * mC * mU * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1434	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1929]

		A * T * C * C * T * mU * mG * mG * mC * mG	
WV-1435	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1436	CCACCTGGGACTCCTGCACG	mC * mC * mA * mC * mC * T * G * G * G * A * C * T * C * C * T * mG * mC * mA * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1437	UCGGUCACCCAGCCCCUGGC	mU * mC * mG * mG * mU * C * A * C * C * C * C * A * G * C * C * C * mC * mU * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1438	AUCGGTCACCCAGCCCCUGG	mA * mU * mC * mG * mG * T * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * mC * mC * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1439	CAUCGGTCACCCAGCCCCUG	mC * mA * mU * mC * mG * G * T * C * C * A * C * C * C * A * G * C * C * mC * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1440	CCAUCGGTCACCCAGCCCCU	mC * mC * mA * mU * mC * G * G * G * T * C * C * A * C * C * C * C * A * G * mC * mC * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1441	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1442	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mG * mC * mC * mA * T * C * G * G * G * T * C * A * C * C * C * C * mA * mG * mC * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1443	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mG * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1444	CAUCCTCGGCCTCTGAAGCU	mC * mA * mU * mC * mC * T * C * G * G * G * C * C * T * C * T * G * mA * mA * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1445	AGGCATCCTCGGCCTCTGAA	mA * mG * mG * mC * mA * T * C * C * C * T * C * G * G * C * C * T * * mC * mU * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1446	UCUUGGTGGCGTGCTUCAUG	mU * mC * mU * mU * mG * G * T * T * G * G * C * G * T * G * C * C * T * mU * mC * mA * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1447	CACGCTGCTCAGTGCAUCCU	mC * mA * mC * mG * mC * T * G * C * C * T * C * A * G * T * T * G * C * mA * mU * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1448	CUCCUGCACGCTGCTCAGUG	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * C * A * C * G * C * T * G * C * C * T * mC * mA * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1930]

WV-1449	GGACUCCTGCACGCTGCUCA	mG * mG * mA * mC * mU * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * mG * mC * mU * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1450	GGGACTCCTGCACGCUGCUC	mG * mG * mG * mA * mC * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * mU * mG * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1451	UGGGACTCCTGCACGCUGCU	mU * mG * mG * mG * mA * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G * mC * mU * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1452	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1453	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mA * mG * mG * mU * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mC * mA * mC * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1454	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * mC * mA * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1455	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1456	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mC * mC * mC * mU * G * G * A * G * A * T * T * G * C * A * mG * mG * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1457	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	mC * mC * mA * mG * mG * A * G * C * G * C * C * A * G * G * A * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1458	CGUGCTTCATGTAACCCUGC	mC * mG * mU * mG * mC * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * mC * mC * mU * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1459	UGGUCTGACCTCAGGGUCCA	mU * mG * mG * mU * mC * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * mG * mU * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1460	UUGGUCTGACCTCAGGGUCC	mU * mU * mG * mG * mU * C * T * G * A * C * C * T * C * A * G * mG * mG * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1461	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mA * mG * mU * mU * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * mC * mA * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1462	UGAAGTTGGTCTGACCUCAG	mU * mG * mA * mA * mG * T * T * G * G * T * C * T * G * A * C * mC * mU * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1463	CACGGCTGAAGTTGGUCUGA	mC * mA * mC * mG * mG * C * T * G * A * A *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1931]

		G * T * T * G * G * mU * mC * mU * mG * mA	
WV-1464	CCACGGCTGAAGTTGGUCUG	mC * mC * mA * mC * mG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * mG * mU * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1465	GCCACGGCTGAAGTTGGUCU	mG * mC * mC * mA * mC * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * mG * mG * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1466	AGCCACGGCTGAAGTUGGUC	mA * mG * mC * mC * mA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * mU * mG * mG * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1467	GUCUUGGTGGCGTGCUUCAU	mG * mU * mC * mU * mU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * mU * mU * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1468	CAGUGCATCCTTGGCGGUCU	mC * mA * mG * mU * mG * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * mG * mG * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1469	CUGCCTCTAGGGATGAACUG	mC * mU * mG * mC * mC * T * C * T * A * G * G * G * A * T * G * mA * mA * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1470	GGCAUCCTCGGCCTCUGAAG	mG * mG * mC * mA * mU * C * C * T * C * G * G * C * C * T * C * mU * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1471	UUGGUGGCGTGCTTCAUGUA	mU * mU * mG * mG * mU * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * mA * mU * mG * mU * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1472	GCGUGCTTCATGTAACCCUG	mG * mC * mG * mU * mG * C * T * T * C * A * T * G * T * A * A * mC * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1473	UGAGAAGGGAGGCATCCUCG	mU * mG * mA * mG * mA * A * G * G * G * A * G * G * C * A * T * mC * mC * mU * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1474	GCUGAAGTTGGTCTGACCUC	mG * mC * mU * mG * mA * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * mA * mC * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1475	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mG * mG * mC * mC * T * C * C * C * A * A * G * G * C * A * mA * mA * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1476	GUUUATGCCCCCTGGGCCUGA	mG * mU * mU * mU * mA * T * G * C * C * C * C * T * G * G * G * mC * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1477	AACCUTAGCTGGGTCUGCCA	mA * mA * mC * mC * mU * T * A * G * C * T * G * G * T * C * mU * mG * mC * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1932]

WV-1478	CACCCATTGGGACTGGGAUC	mC * mA * mC * mC * mC * A * T * T * G * G * G * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1479	CUCCUGCTTGACCACCCAUU	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * T * T * G * A * C * C * A * C * mC * mC * mA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1480	GCUCCTGCTTGACCACCCAU	mG * mC * mU * mC * mC * T * G * C * T * T * G * A * C * C * A * mC * mC * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1481	UGGGCTCCTGCTTGACCACC	mU * mG * mG * mG * mC * T * C * C * T * G * C * T * T * G * A * mC * mC * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8070	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8068	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8066	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8064	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[1933]

		* T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	
WV-8062	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXO XO XO XO XO XO XO XXXXXXXXOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8064	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGA GG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-8066	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGA GG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX XO
WV-8068	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGA GG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-8070	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TUTTT TTGGTAATCCACTTTCAGAG G	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX XO

[1934]

		* Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	
WV-8242	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSSSS
WV-8243	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8254	TGUCCAGCUUUAUUGGGAG TUT TTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	VPT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX OOOOOXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-8261	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-8262	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8281	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-8282	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	PH5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC *	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSSS

[1935]

	GGCTU	SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	
WV-8283	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-8284	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8285	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PH5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8286	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8325	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L001T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8326	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L001 * T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8327	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	Mod001L001T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8328	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	Mod001L001 * T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8330	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	L001T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * XX	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX

[1936]

		mC * T * mU	
WV-8331	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	L001 * T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8332	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L001T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8333	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L001 * T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXX XX
WV-8427	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX X
WV-8428	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-8429	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS S
WV-8430	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS S
WV-8431	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS S
WV-8432	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8610	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST *	OSOOOSSSSRSSRSSSSSSS

[1937]

	U	ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	
WV-8611	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-8612	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8613	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8614	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-8615	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-8616	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8617	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8618	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSS
WV-8619	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8629	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST *	OSOOOSSSSRSSRSSSSSS

[1938]

	U	SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	
WV-8630	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-8631	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-8632	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8633	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8634	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8635	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8636	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8637	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8638	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8639	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU *	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS

[1939]

		SmG * SmG * SmG * SmA	
WV-8640	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8641	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8642	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8643	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8644	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8645	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8646	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8647	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8648	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * m5C * mA * mG * m5C	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8649	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG *	SOOOSSSSSRSSRSSOOOS

[1940]

		SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	
WV-8650	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8651	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	SOOOSSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8652	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8653	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8654	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8655	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8656	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8657	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	SOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8658	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8659	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST *	SOOOSSSSSSSSSRSSOOOS

[1941]

		Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	
WV-8660	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8661	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8662	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8663	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8664	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * m5C * mA * mG * m5C	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8665	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8666	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8667	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8668	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8669	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS

[1942]

WV-8670	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8671	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8672	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8673	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8674	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8675	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8676	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8677	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8678	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8679	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS

[1943]

WV-8680	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8681	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8682	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8683	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8684	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8685	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8686	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8687	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8688	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8822	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8823	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA *	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS

[1944]

		SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	
WV-8824	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8825	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8826	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8827	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8828	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8829	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8830	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8831	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8832	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8833	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX

[1945]

WV-8834	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8835	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8836	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8837	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8918	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L001T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8919	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8920	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	POT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8921	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * Spac3mUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8922	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * Spac3mU * fU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSXSOSSSSSSSSSS

[1946]

WV-8923	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * Spac3mUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-8924	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * Spac3mU * fU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSXSSSSSSSSS
WV-8925	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGUTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * Spac3mU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8926	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * Spac3mU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8938	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8939	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8940	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8941	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8942	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	T * fG * mUmC * mCmA * fGmC * mUmU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

[1947]

	GGCTU	mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	X
WV-8943	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8944	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8945	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8946	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8947	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8948	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8949	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8950	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8951	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X

[1948]

WV-8952	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8953	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8954	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8955	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8956	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8957	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8958	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8959	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8960	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8961	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1949]

		* T * mU	
WV-8962	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8963	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8964	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8965	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8966	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8967	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8968	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8969	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8970	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8971	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	T * fG * mUfC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1950]

	GGCTU	* mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	X
WV-8972	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8973	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8974	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8975	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8976	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8977	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8978	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8979	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8980	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1951]

WV-8981	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8982	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8983	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8984	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8985	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8986	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8987	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8988	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8989	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-8990	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X

[1952]

		T * mU	
WV-8991	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8992	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8993	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8994	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8995	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8996	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8997	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8998	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-8999	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9000	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	T * fG * fUfC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1953]

	GGCTU	mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	X
WV-9001	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9002	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9003	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9004	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9005	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9006	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9007	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9008	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9009	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	PO5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1954]

	GGCTU	mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	X
WV-9010	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9011	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9012	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9013	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS X
WV-9014	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS X
WV-9015	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS X
WV-9016	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS X
WV-9017	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9018	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU	PS5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1955]

	AUTU	mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	X
WV-9019	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9020	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9021	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9022	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9023	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSS
WV-9024	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9025	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9026	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9027	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU	T * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG *	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX

[1956]

	AUTU	mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	X
WV-9028	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9029	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9030	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9031	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9032	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9033	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9034	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9035	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9036	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1957]

WV-9037	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9038	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9039	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9040	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9041	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9042	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX X
WV-9043	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * **T** * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9044	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9045	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9046	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG *	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

[1958]

		SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	
WV-9047	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9048	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9049	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9050	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX X
WV-9051	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXX X
WV-9052	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9053	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9054	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9055	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC *	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS

[1959]

	AUTU	SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	
WV-9211	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	L001T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9212	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	L0015MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9213	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	POT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9214	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9215	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9216	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9217	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9218	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU *	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

[1960]

	GGCTU	SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	
WV-9219	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9220	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9221	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9229	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9230	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9231	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9232	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG *	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

[1961]

		SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	
WV-9233	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9234	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSS
WV-9235	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSS
WV-9236	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSS
WV-9237	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * Spac3mU * fU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSXSOSSSSSSSSSS
WV-9238	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * Spac3mU	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSS
WV-9239	GUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	L009 * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1962]

WV-9240	TUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * L009 * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9241	TGCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * L009fC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9242	TGUCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUL009 * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9243	TGUCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * L009fA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9244	TGUCCGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCL009 * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9245	TGUCCACUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * L009fC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9246	TGUCCAGUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGL009 * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9247	TGUCCAGCUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * L009fU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9248	TGUCCAGCUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUL009 * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9249	TGUCCAGCUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * L009fA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1963]

		* mU	
WV-9250	GUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	L010 * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9251	TUCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * L010 * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9252	TGCCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * L010fC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9253	TGUCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUL010 * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9254	TGUCAGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * L010fA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9255	TGUCCGCUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCL010 * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9256	TGUCCACUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * L010fC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9257	TGUCCAGUUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGL010 * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9258	TGUCCAGCUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * L010fU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9259	TGUCCAGCUUAUUGGGAG	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUL010 * mUfA	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1964]

	GCTU	* mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	X
WV-9260	TGUCCAGCUUAUUGGGAG GCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * L010fA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9261	GCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L009 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9262	TCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * L009 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9263	TGCACUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * L009fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9264	TGCACUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * mCL009 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9265	TGCCCUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * L009fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9266	TGCCAUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * mCfC * mAL009 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9267	TGCCACGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * L009fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9268	TGCCACUUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL009 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9269	TGCCACUGAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L009fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9270	TGCCACUGUGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL009 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9271	TGCCACUGUAAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L009fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9272	TGCCACUGUAGAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL009 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X

[1965]

WV-9273	GCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L010 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9274	TCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * L010 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9275	TGCACUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * L010fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9276	TGCACUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * mCL010 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9277	TGCCCUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * L010fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9278	TGCCAUGUAGAAAGGCAU GATU	T * fG * mCfC * mAL010 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9279	TGCCACGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * L010fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9280	TGCCACUUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL010 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9281	TGCCACUGAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L010fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9282	TGCCACUGUGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL010 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9283	TGCCACUGUAAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L010fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9284	TGCCACUGUAGAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL010 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-9392	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS X
WV-9393	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	L0015MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

[1966]

	GGCTU	* SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	
WV-9446	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	POT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9447	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	POT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9448	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PST * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9449	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PST * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9450	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	POT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9451	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	POT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9452	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PST * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS

[1967]

WV-9453	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PST * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9454	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9455	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9456	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9457	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9458	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9459	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSSS
WV-9460	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	5tzdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU *	SSOSOSOSSSSOSSSSSSSSSSS

[1968]

	GGCTU	SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	
WV-9461	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5tzdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9462	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5tzdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9463	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9475	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9476	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9477	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9478	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9479	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * fG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-9480	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	T * fG * fUmC * mCmA * mGmC * mUmU *	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

[1969]

	GGCTU	mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * fG * fC * T * mU	X
WV-9481	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9482	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9483	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * fG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9526	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-9527	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-9528	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-9529	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9530	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	SOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-9531	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	SOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-9532	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG *	SOOOSSSSSSSRSSSSSSS

[1970]

	U	ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	
WV-9533	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9542	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod083L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9543	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod079L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9544	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod080L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9545	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod081L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9546	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod082L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9557	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9558	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L0015MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9559	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU *	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS

[1971]

		ST * SmU	
WV-9560	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	Mod001L0015MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9561	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	Mod001L001T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9581	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L001T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9582	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L0015MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9583	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L001T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9584	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	L0015MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9585	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	L001T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9586	TGCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L001T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC *	OSSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1972]

		SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	
WV-9587	TGCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L0015MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9588	TGCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L001T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9589	TGCCACUGUAGAAAGGCAU GATU	L0015MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9590	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSRSRSSSSSS
WV-9591	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-9592	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-9593	AGCTUCTTGTCCAGCUUUA U	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9705	TCACUGAGAAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9706	TCACUGAGAAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAmC * mUmG * mAmG * mAmA * mUmA * mCfU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-9707	TCACUGAGAAAUACUGUCCC UUTU	T * SfC * SmAfC * SmUfG * SmAfG * SmAfA * SmUfA * SmCfU * SmG * SfU * SmC * SfC * SmC	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1973]

		* SfU * SmU * ST * SmU	
WV-9708	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9716	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXOXOXOXXXXXXXXXXX X
WV-9717	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXOXOXOXXXXXXXXXXX X
WV-9718	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXXXXOXXXXXXXXXXXX X
WV-9719	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXOXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9720	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXXXXOXXXXXXXXXXXX X
WV-9721	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXOXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9722	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9723	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9724	TCACUGAGAAUACUGUCCC	T * fC * mAmC * mU * mG * mAmG * mAmA *	XXOXXXOXOXXXXXXXXXXX

[1974]

	UUTU	mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	X
WV-9725	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mAmG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXOXOXXXXXXXXXXX X
WV-9726	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mA * mG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXXXXOXXXXXXXXXX X
WV-9727	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mAmG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXOXXXXXXXXXXXX X
WV-9728	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXXXXOXXXXXXXXXX X
WV-9729	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mAmG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXOXXXXXXXXXXXX X
WV-9730	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9731	TCACUGAGAAUACUGUCCC UUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-9863	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9864	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	VPT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG *	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS

[1975]

		SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	
WV-9865	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9871	AGCTTCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9872	AGCTTCTTGTCCAGCUUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSSSSSS
WV-9873	AGCTTCTTGTCCAGCTUUA U	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9874	AGCTTCTTGTCCAGCTUUA U	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSRSSSS
WV-9880	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9881	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	VPT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9882	TAGCUUCUUGUCCAGCUUU AUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T *	SSOSSSSSSSSOSOSSSSSSSSS

[1976]

		SmU	
WV-9885	AGCTTCTTGTCCAGCUUUA U	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9886	AGCTTCTTGTCCAGCUUUA U	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOORSSSRSSRSRSSSSSSS
WV-9887	AGCTTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9888	AGCTTCTTGTCCAGCTUUA U	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOORSSSRSSRSRSSSSS

WV-10243	AGCTTCTTGTCCAGCUUU AU	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-10244	AGCTTCTTGTCCAGCUUU AU	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSRSSSSSSS
WV-10245	AGCTTCTTGTCCAGCTUU AU	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-10246	AGCTTCTTGTCCAGCTUU AU	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSRSSSS
WV-10308	TGUCCAGCUUUAUUGGGA GGCTU	5tzdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-10309	TGUCCAGCUUUAUUGGGA	5tzdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

[1977]

	GGCTU	* SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	
WV-10310	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5tzdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10311	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10312	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	VPT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10313	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	VPT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10314	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	PO5MRdT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10315	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	PO5MRdT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10316	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	VPT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10317	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	VPT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10318	TCCUUCCCUGAAGGUUCC	PO5MRdT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1978]

	UCCTU	SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * ST * SmU	
WV-10319	TCCUUCCCUGAAGGUUCC UCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10471	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSS
WV-10472	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSS
WV-10473	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSS
WV-10474	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSS
WV-10475	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSS
WV-10476	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSS
WV-10477	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU *	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSS

[1979]

		SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	
WV-10478	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSSS
WV-10479	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10480	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSSS
WV-10481	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSSS
WV-10482	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSSS
WV-10645	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSSSS
WV-10646	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10647	TCACUGAGAAUACUGUCC	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1980]

	CUUTU	SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	
WV-10648	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10649	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10650	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSS
WV-10651	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10652	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10653	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10654	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10655	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10656	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU	SSOSSSOSOSOSSSSSSSSSSS

[1981]

		* SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	
WV-10657	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10658	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10659	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10660	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10661	TCACUGAGAAUACUGUCC CUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10673	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10674	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10675	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10676	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

[1982]

WV-10677	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10678	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10679	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10680	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10681	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10682	TAGCUUCUUGUCCAGCUU UAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10683	TUUUAAGCAACCUACAGG GGCTU	T * fU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mCfC * mUfA * mC * fA * mG * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10684	TUUUUAAGCAACCUACAG GGGTU	T * fU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mCfU * mA * fC * mA * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10685	TCUUUUAAGCAACCUACA GGGTU	T * fC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mCfC * mU * fA * mC * fA * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10686	TCCUUUUAAGCAACCUAC AGGTU	T * fC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mC * fU * mA * fC * mA * fG * mG * T *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X

[1983]

		mU	
WV-10687	TCCCUUUUAAGCAACCUA CAGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mC * fC * mU * fA * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10688	TUCCCUUUUAAGCAACCU ACATU	T * fU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mA * fC * mC * fU * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10689	TGUCCCUUUUAAGCAACC UACTU	T * fG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mA * fA * mC * fC * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10690	TUGUCCCUUUUAAGCAAC CUATU	T * fU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mC * fA * mA * fC * mC * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10691	TCUGUCCCUUUUAAGCAA CCUTU	T * fC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mG * fC * mA * fA * mC * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10692	TACUGUCCCUUUUAAGCA ACCTU	T * fA * mCfU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mA * fG * mC * fA * mA * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10693	TUACUGUCCCUUUUAAGC AACTU	T * fU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mA * fA * mG * fC * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10694	TAUACUGUCCCUUUUAAG CAATU	T * fA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mU * fA * mA * fG * mC * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10695	TAAUACUGUCCCUUUUAA GCATU	T * fA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mU * fU * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10696	TGAAUACUGUCCCUUUUA	T * fG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1984]

	AGCTU	mCfU * mU * fU * mU * fA * mA * fG * mC * T * mU	X
WV-10697	TAGAAUACUGUCCCUUUU AAGTU	T * fA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mU * fU * mU * fU * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10698	TGAGAAUACUGUCCCUUU UAATU	T * fG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC * mC * fU * mU * fU * mU * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10699	TUGAGAAUACUGUCCCUU UUATU	T * fU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mC * fC * mU * fU * mU * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10700	TCUGAGAAUACUGUCCCU UUUTU	T * fC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mC * fC * mC * fU * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10701	TACUGAGAAUACUGUCCC UUUTU	T * fA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mU * fC * mC * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10702	TGCACUGAGAAUACUGUC CCUTU	T * fG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10703	TAGCACUGAGAAUACUGU CCCTU	T * fA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10704	TGAGCACUGAGAAUACUG UCCTU	T * fG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10705	TAGAGCACUGAGAAUACU GUCTU	T * fA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1985]

WV-10706	TGAGAGCACUGAGAAUAC UGUTU	T * fG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10707	TGGAGAGCACUGAGAAU ACUGTU	T * fG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10708	TAGGAGAGCACUGAGAAU ACUTU	T * fA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mG * fA * mA * fU * mA * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10709	TUAGGAGAGCACUGAGA AUACTU	T * fU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10710	TGUAGGAGAGCACUGAG AAUATU	T * fG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mG * fA * mG * fA * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10711	TGGUAGGAGAGCACUGA GAAUTU	T * fG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10712	TGGGUAGGAGAGCACUG AGAATU	T * fG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mC * fU * mG * fA * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10713	TGGGGUAGGAGAGCACU GAGATU	T * fG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10714	TUGGGGUAGGAGAGCAC UGAGTU	T * fU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mC * fA * mC * fU * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10715	TGUGGGGUAGGAGAGCA CUGATU	T * fG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mG * fC * mA * fC * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X

[1986]

		mU	
WV-10716	TGGUGGGGUAGGAGAGC ACUGTU	T * fG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mA * fG * mC * fA * mC * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10717	TAGGUGGGGUAGGAGAG CACUTU	T * fA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mG * fA * mG * fC * mA * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10718	TGAGGUGGGGUAGGAGA GCACTU	T * fG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mA * fG * mA * fG * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10719	TUGAGGUGGGGGUAGGAG AGCATU	T * fU * mGfA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mG * fA * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10720	TAUGAGGUGGGGGUAGGA GAGCTU	T * fA * mUfG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mG * fG * mA * fG * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10721	TCAUGAGGUGGGGGUAGG AGAGTU	T * fC * mAfU * mGfA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mA * fG * mG * fA * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10722	TGCAUGAGGUGGGGGUAG GAGATU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mU * fA * mG * fG * mA * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10723	TUUAAGCAACCUACAGGG GCATU	T * fU * mUmA * mAmG * mCmA * mAmC * mCmU * mAfC * mA * mG * mG * mG * mG * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10724	TUUUAAGCAACCUACAGG GGCTU	T * fU * mUmU * mAmA * mGmC * mAmA * mCmC * mUfA * mC * mA * mG * mG * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10725	TUUUUAAGCAACCUACAG	T * fU * mUmU * mUmA * mAmG * mCmA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1987]

	GGGTU	mAmC * mCfU * mA * mC * mA * mG * mG * mG * mG * T * mU	X
WV-10726	TCUUUUAAGCAACCUACA GGGTU	T * fC * mUmU * mUmU * mAmA * mGmC * mAmA * mCfC * mU * mA * mC * mA * mG * mG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10727	TCCUUUUAAGCAACCUAC AGGTU	T * fC * mCmU * mUmU * mUmA * mAmG * mCmA * mAfC * mC * mU * mA * mC * mA * mG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10728	TCCCUUUUAAGCAACCUA CAGTU	T * fC * mCmC * mUmU * mUmU * mAmA * mGmC * mAfA * mC * mC * mU * mA * mC * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10729	TUCCCUUUUAAGCAACCU ACATU	T * fU * mCmC * mCmU * mUmU * mUmA * mAmG * mCfA * mA * mC * mC * mU * mA * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10730	TGUCCCUUUUAAGCAACC UACTU	T * fG * mUmC * mCmC * mUmU * mUmU * mAmA * mGfC * mA * mA * mC * mC * mU * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10731	TUGUCCCUUUUAAGCAAC CUATU	T * fU * mGmU * mCmC * mCmU * mUmU * mUmA * mAfG * mC * mA * mA * mC * mC * mU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10732	TCUGUCCCUUUUAAGCAA CCUTU	T * fC * mUmG * mUmC * mCmC * mUmU * mUmU * mAfA * mG * mC * mA * mA * mC * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10733	TACUGUCCCUUUUAAGCA ACCTU	T * fA * mCmU * mGmU * mCmC * mCmU * mUmU * mUfA * mA * mG * mC * mA * mA * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10734	TUACUGUCCCUUUUAAGC AACTU	T * fU * mAmC * mUmG * mUmC * mCmC * mUmU * mUfU * mA * mA * mG * mC * mA * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1988]

WV-10735	TAUACUGUCCCUUUUAAG CAATU	T * fA * mUmA * mCmU * mGmU * mCmC * mCmU * mUfU * mU * mA * mA * mG * mC * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10736	TAAUACUGUCCCUUUUAA GCATU	T * fA * mAmU * mAmC * mUmG * mUmC * mCmC * mUfU * mU * mU * mA * mA * mG * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10737	TGAAUACUGUCCCUUUUA AGCTU	T * fG * mAmA * mUmA * mCmU * mGmU * mCmC * mCfU * mU * mU * mU * mA * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10738	TAGAAUACUGUCCCUUUU AAGTU	T * fA * mGmA * mAmU * mAmC * mUmG * mUmC * mCfC * mU * mU * mU * mU * mA * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10739	TGAGAAUACUGUCCCUUU UAATU	T * fG * mAmG * mAmA * mUmA * mCmU * mGmU * mCfC * mC * mU * mU * mU * mU * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10740	TUGAGAAUACUGUCCCUU UUATU	T * fU * mGmA * mGmA * mAmU * mAmC * mUmG * mUfC * mC * mC * mU * mU * mU * mU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10741	TCUGAGAAUACUGUCCCU UUUTU	T * fC * mUmG * mAmG * mAmA * mUmA * mCmU * mGfU * mC * mC * mC * mU * mU * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10742	TACUGAGAAUACUGUCCC UUUTU	T * fA * mCmU * mGmA * mGmA * mAmU * mAmC * mUfG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10743	TGCACUGAGAAUACUGUC CCUTU	T * fG * mCmA * mCmU * mGmA * mGmA * mAmU * mAfC * mU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10744	TAGCACUGAGAAUACUGU CCCTU	T * fA * mGmC * mAmC * mUmG * mAmG * mAmA * mUfA * mC * mU * mG * mU * mC * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X

[1989]

		* mC * T * mU	
WV-10745	TGAGCACUGAGAAUACUG UCCTU	T * fG * mAmG * mCmA * mCmU * mGmA * mGmA * mAfU * mA * mC * mU * mG * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10746	TAGAGCACUGAGAAUACU GUCTU	T * fA * mGmA * mGmC * mAmC * mUmG * mAmG * mAfA * mU * mA * mC * mU * mG * mU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10747	TGAGAGCACUGAGAAUAC UGUTU	T * fG * mAmG * mAmG * mCmA * mCmU * mGmA * mGfA * mA * mU * mA * mC * mU * mG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10748	TGGAGAGCACUGAGAAU ACUGTU	T * fG * mGmA * mGmA * mGmC * mAmC * mUmG * mAfG * mA * mA * mU * mA * mC * mU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10749	TAGGAGAGCACUGAGAAU ACUTU	T * fA * mGmG * mAmG * mAmG * mCmA * mCmU * mGfA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10750	TUAGGAGAGCACUGAGA AUACTU	T * fU * mAmG * mGmA * mGmA * mGmC * mAmC * mUfG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10751	TGUAGGAGAGCACUGAG AAUATU	T * fG * mUmA * mGmG * mAmG * mAmG * mCmA * mCfU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10752	TGGUAGGAGAGCACUGA GAAUTU	T * fG * mGmU * mAmG * mGmA * mGmA * mGmC * mAfC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10753	TGGGUAGGAGAGCACUG AGAATU	T * fG * mGmG * mUmA * mGmG * mAmG * mAmG * mCfA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX X
WV-10754	TGGGGUAGGAGAGCACU	T * fG * mGmG * mGmU * mAmG * mGmA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

[1990]

	GAGATU	mGmA * mGfC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * T * mU	X
WV-10755	TUGGGGUAGGAGAGCAC UGAGTU	T * fU * mGmG * mGmG * mUmA * mGmG * mAmG * mAfG * mC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10756	TGUGGGGUAGGAGAGCA CUGATU	T * fG * mUmG * mGmG * mGmU * mAmG * mGmA * mGfA * mG * mC * mA * mC * mU * mG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10757	TGGUGGGGUAGGAGAGC ACUGTU	T * fG * mGmU * mGmG * mGmG * mUmA * mGmG * mAfG * mA * mG * mC * mA * mC * mU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10758	TAGGUGGGGUAGGAGAG CACUTU	T * fA * mGmG * mUmG * mGmG * mGmU * mAmG * mGfA * mG * mA * mG * mC * mA * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10759	TGAGGUGGGGUAGGAGA GCACTU	T * fG * mAmG * mGmU * mGmG * mGmG * mUmA * mGfG * mA * mG * mA * mG * mC * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10760	TUGAGGUGGGGUAGGAG AGCATU	T * fU * mGmA * mGmG * mUmG * mGmG * mGmU * mAfG * mG * mA * mG * mA * mG * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10761	TAUGAGGUGGGGGUAGGA GAGCTU	T * fA * mUmG * mAmG * mGmU * mGmG * mGmG * mUfA * mG * mG * mA * mG * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10762	TCAUGAGGUGGGGUAGG AGAGTU	T * fC * mAmU * mGmA * mGmG * mUmG * mGmG * mGfU * mA * mG * mG * mA * mG * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X
WV-10763	TGCAUGAGGUGGGGUAG GAGATU	T * fG * mCmA * mUmG * mAmG * mGmU * mGmG * mGfG * mU * mA * mG * mG * mA * mG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX X

[1991]

WV-10764	TUUAAGCAACCUACAGGGGCATU	T * fU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mCfU * mAfC * mA * fG * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-12499	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC * SmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSSSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12500	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC * SmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SSSSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12501	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC5MSmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12502	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC5MSmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12918	GCACTGAGAATACTGTCCCT	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12919	CACTGAGAATACTGTCCCTT	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12920	ACTGAGAATACTGTCCCTTT	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * m5Ceom5CeoTeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12921	CTGAGAATACTGTCCCTTTT	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * m5CeoTeoTeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12922	TGAGAATACTGTCCCTTTTA	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * TeoTeoTeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX

[1992]

WV-12923	GAGAATACTGTCCCTTTTA A	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12924	AGAATACTGTCCCTTTTAA G	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * TeoTeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12925	GAATACTGTCCCTTTTAAG C	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * TeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12926	AATACTGTCCCTTTTAAGC A	Aeo * AeoTeoAeom5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12927	ATACTGTCCCTTTTAAGCA A	Aeo * TeoAeom5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A * AeoGeom5CeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12928	TACTGTCCCTTTTAAGCAA C	Teo * Aeom5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * T * T * A * A * Geom5CeoAeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12929	ACTGTCCCTTTTAAGCAAC C	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * m5CeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12930	CTGTCCCTTTTAAGCAACC T	m5Ceo * TeoGeoTeom5Ceo * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * AeoAeom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12931	TGTCCCTTTTAAGCAACCT A	Teo * GeoTeom5Ceom5Ceo * C * T * T * T * T * A * A * G * C * A * Aeom5Ceom5CeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12932	GTCCCTTTTAAGCAACCTA C	Geo * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * m5Ceom5CeoTeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12933	TCCCTTTTAAGCAACCTAC A	Teo * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * m5CeoTeoAeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12934	CCCTTTTAAGCAACCTACA G	m5Ceo * m5Ceom5CeoTeoTeo * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * TeoAeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12935	CCTTTTAAGCAACCTACAG G	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * Aeom5CeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12936	CTTTTAAGCAACCTACAGG G	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12937	TTTTAAGCAACCTACAGG	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C *	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1993]

	GG	T * A * C * AeoGeoGeoGeo * Geo	
WV-12938	TTTAAGCAACCTACAGGG GC	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * GeoGeoGeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12939	TTAAGCAACCTACAGGGG CA	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * GeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12940	TAAGCAACCTACAGGGGC AG	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * GeoGeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12941	AAGCAACCTACAGGGGCA GC	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12942	AGCAACCTACAGGGGCAG CC	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * G * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12943	GCAACCTACAGGGGCAGC CC	Geo * m5CeoAeoAeom5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * G * C * AeoGeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12944	CAACCTACAGGGGCAGCC CT	m5Ceo * AeoAeom5Ceom5Ceo * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * Geom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12945	AACCTACAGGGGCAGCCC TG	Aeo * Aeom5Ceom5CeoTeo * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12946	ACCTACAGGGGCAGCCCT GG	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * m5Ceom5CeoTeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12947	GCACTGAGAATACTGTCCC CU	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * mU * mC * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12948	CACTGAGAATACTGTCCC UU	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * mC * mC * mC * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12949	ACTGAGAATACTGTCCCU UU	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * mC * mC * mU * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12950	CTGAGAATACTGTCCCUU UU	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * mC * mU * mU * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12951	TGAGAATACTGTCCCUUU	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T *	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX

[1994]

	UA	C * C * C * mU * mU * mU * mU * mA	
WV-12952	GAGAATACTGTCCCTUUU AA	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * mU * mU * mU * mA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12953	AGAATACTGTCCCTTUUA AG	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mA * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12954	GAATACTGTCCCTTTUAAG C	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * mU * mA * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12955	AATACTGTCCCTTTTAAGC A	Aeo * AeoTeoAeom5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * mA * mA * mG * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12956	ATACTGTCCCTTTTAAGCA A	Aeo * TeoAeom5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * * T * T * A * mA * mG * mC * mA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12957	TACTGTCCCTTTTAAGCAA C	Teo * Aeom5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * T * T * A * A * mG * mC * mA * mA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12958	ACTGTCCCTTTTAAGCAAC C	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * T * T * T * A * A * G * mC * mA * mA * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12959	CTGTCCCTTTTAAGCAACC U	m5Ceo * TeoGeoTeom5Ceo * C * C * T * T * T * T * T * A * A * A * G * C * mA * mA * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12960	TGTCCCTTTTAAGCAACCU A	Teo * GeoTeom5Ceom5Ceo * C * T * T * T * T * T * A * A * G * C * A * mA * mC * mC * mU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12961	GTCCCTTTTAAGCAACCU AC	Geo * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * mC * mC * mU * mA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12962	TCCCTTTTAAGCAACCUAC A	Teo * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * mC * mU * mA * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12963	CCCTTTTAAGCAACCUAC AG	m5Ceo * m5Ceom5CeoTeoTeo * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * mU * mA * mC * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12964	CCTTTTAAGCAACCTACAG G	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * mA * mC * mA * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12965	CTTTTAAGCAACCTACAGG G	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * mC * mA * mG * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX

[1995]

WV-12966	TTTTAAGCAACCTACAGG GG	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * mA * mG * mG * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12967	TTTAAGCAACCTACAGGG GC	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * mG * mG * mG * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12968	TTAAGCAACCTACAGGGG CA	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * mG * mG * mG * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12969	TAAGCAACCTACAGGGGC AG	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * mG * mG * mC * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12970	AAGCAACCTACAGGGGCA GC	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * mG * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12971	AGCAACCTACAGGGGCAG CC	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * G * mC * mA * mG * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12972	GCAACCTACAGGGGCAGC CC	Geo * m5CeoAeoAeom5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * C * mA * mG * mC * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12973	CAACCTACAGGGGCAGCC CU	m5Ceo * AeoAeom5Ceom5Ceo * T * A * C * A * G * G * G * C * A * mG * mC * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12974	AACCTACAGGGGCAGCCC UG	Aeo * Aeom5Ceom5CeoTeo * A * C * A * G * G * G * C * A * G * mC * mC * mC * mU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12975	ACCTACAGGGGCAGCCCU GG	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * mC * mC * mU * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12976	AGCTTCTTGTCCAGCUUU AU	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-12977	GCACUGAGAATACTGTCC CT	mG * mC * mA * mC * mU * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12978	CACUGAGAATACTGTCCC TT	mC * mA * mC * mU * mG * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12979	ACUGAGAATACTGTCCCTT T	mA * mC * mU * mG * mA * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * m5Ceom5CeoTeoTeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12980	CUGAGAATACTGTCCCTTT	mC * mU * mG * mA * mG * A * A * T * A * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX

[1996]

	T	* G * T * C * C * m5CeoTeoTeoTeo * Teo	
WV-12981	UGAGAATACTGTCCCTTTT A	mU * mG * mA * mG * mA * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoTeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12982	GAGAATACTGTCCCTTTTA A	mG * mA * mG * mA * mA * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoAeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12983	AGAAUACTGTCCCTTTTA AG	mA * mG * mA * mA * mU * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * TeoTeoAeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12984	GAAUACTGTCCCTTTTAA GC	mG * mA * mA * mU * mA * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * TeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12985	AAUACTGTCCCTTTTAAGC A	mA * mA * mU * mA * mC * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12986	AUACUGTCCCTTTTAAGC AA	mA * mU * mA * mC * mU * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A * AeoGeom5CeoAeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12987	UACUGTCCCTTTTAAGCA AC	mU * mA * mC * mU * mG * T * C * C * C * T * T * T * A * A * Geom5CeoAeoAeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12988	ACUGUCCCTTTTAAGCAA CC	mA * mC * mU * mG * mU * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * m5CeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12989	CUGUCCCTTTTAAGCAAC CT	mC * mU * mG * mU * mC * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * AeoAeom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12990	UGUCCCTTTTAAGCAACCT A	mU * mG * mU * mC * mC * C * T * T * T * T * A * A * G * C * A * Aeom5Ceom5CeoTeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12991	GUCCCTTTTAAGCAACCTA C	mG * mU * mC * mC * mC * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * m5Ceom5CeoTeoAeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12992	UCCCUTTTAAGCAACCTAC A	mU * mC * mC * mC * mU * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * m5CeoTeoAeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12993	CCCUUTTAAGCAACCTAC AG	mC * mC * mC * mU * mU * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * TeoAeom5CeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12994	CCUUUTAAGCAACCTACA GG	mC * mC * mU * mU * mU * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * Aeom5CeoAeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX

[1997]

WV-12995	CUUUUAAGCAACCTACAGGG	mC * mU * mU * mU * mU * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12996	UUUUAAGCAACCTACAGGGG	mU * mU * mU * mU * mA * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * AeoGeoGeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12997	UUUAAGCAACCTACAGGGGC	mU * mU * mU * mA * mA * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * GeoGeoGeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12998	UUAAGCAACCTACAGGGGCA	mU * mU * mA * mA * mG * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * GeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12999	UAAGCAACCTACAGGGGCAG	mU * mA * mA * mG * mC * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * GeoGeom5CeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13000	AAGCAACCTACAGGGGCAGC	mA * mA * mG * mC * mA * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13001	AGCAACCTACAGGGGCAGCC	mA * mG * mC * mA * mA * C * C * T * A * C * A * G * G * G * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13002	GCAACCTACAGGGGCAGCCC	mG * mC * mA * mA * mC * C * T * A * C * A * G * G * G * G * C * AeoGeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13003	CAACCTACAGGGGCAGCCCT	mC * mA * mA * mC * mC * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * Geom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13004	AACCUACAGGGGCAGCCCTG	mA * mA * mC * mC * mU * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13005	ACCUACAGGGGCAGCCCTGG	mA * mC * mC * mU * mA * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * m5Ceom5CeoTeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13006	CUUGUCCAGCTTTATTGGGA	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13007	AGCUUCTTGTCCAGCTTTAT	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13008	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-730	CGGCCTCTGAA	C * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C *	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX

[1998]

	GCTCGGGCA	T * C * G * G * G * C * A	
WV-2420	TAGCUUCUUGU CCAGCUUUUU	POT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXO

WV-13570	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13571	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13572	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13573	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13574	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13575	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13576	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mvpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS S
WV-13577	TCACUGAGAAUAC	5mvpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG *	SSOSSSOSOSOSSS SSSS SSSS

[1999]

	UGUCCCUUTU	SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	S
WV-13578	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5ptzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSS SSSS SSSS S
WV-13579	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5ptzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSS SSSS SSSS S
WV-13580	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13581	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13582	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13583	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13584	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13585	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13586	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS

[2000]

WV-13587	TCACUGAGAAU ACUGUCCCTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSO SSSS SSSS SSS

表 1A. 寡核苷酸。

第 10 部分. PNPLA3 寡核苷酸。

WAVE ID	裸序列	序列	立体化学
WV-3367	AAGGGCATGAAGCAGGAACA	mA * mAmGmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3368	GAAGGGCATGAAGCAGGAAC	mG * mAmAmGmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3369	AGAAGGGCATGAAGCAGGAA	mA * mGmAmAmG * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3370	UAGAAGGGCATGAAGCAGGA	mU * mAmGmAmA * G * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3371	GUAGAAGGGCATGAAGCAGG	mG * mUmAmGmA * A * G * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3372	UGUAGAAGGGCATGAAGCAG	mU * mGmUmAmG * A * A * G * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3373	CUGUAGAAGGGCATGAAGCA	mC * mUmGmUmA * G * A * A * G * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3374	ACUGUAGAAGGGCATGAAGC	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * G * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3375	CACUGTAGAAGGGCAUGAAG	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * G * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3376	CCACUGTAGAAGGGCAUGAA	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX

[2001]

		G * G * C * mAmUmGmA * mA	
WV-3377	UUCCGACTCCTGGCCUUCCG	mU * mUmCmCmG * A * C * T * C * C * T * G * G * C * C * mUmUmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3378	UCCGACTCCTGGCCTUCCGC	mU * mCmCmGmA * C * T * C * C * T * G * G * C * C * T * mUmCmCmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3379	CCGACTCCTGGCCTTCCGCA	mC * mCmGmAmC * T * C * C * T * G * G * C * C * T * T * mCmCmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3380	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	mA * mCmCmUmG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mGmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3381	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	mU * mGmUmGmC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mCmCmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3382	CUGGACCTGAGGATGGACCG	mC * mUmGmGmA * C * C * T * G * A * G * G * A * T * G * mGmAmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3383	UGUUCCGACTCCTGGCCUUC	mU * mGmUmUmC * C * G * A * C * T * C * C * C * T * G * G * mCmCmUmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3384	GUUCCGACTCCTGGCCUUCC	mG * mUmUmCmC * G * A * C * T * C * C * C * T * G * G * C * mCmUmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3385	CGACUCCTGGCCTTCCGCAC	mC * mGmAmCmU * C * C * T * G * G * C * C * C * T * T * C * mCmGmCmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3386	CCUGCTGTGCTTGGCUCCUG	mC * mCmUmGmC * T * G * T * G * C * T * T * T * G * G * C * mUmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3387	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	mU * mCmUmUmG * T * T * A * C * C * C * C * C * C * G * C * mCmAmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3388	CCUGCCTCAGTGTCTCGGCC	mC * mCmUmGmC * C * T * C * A * G * T * T * G * T * C * T * mCmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3389	CCCUGCCTCAGTGTCUCGGC	mC * mCmCmUmG * C * C * T * C * A * G * T * G * T * C * mUmCmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3390	UUACCCCCGCCATGGAGACG	mU * mUmAmCmC * C * C * C * G * C * C * A * T * G * G * mAmGmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2002]

WV-3391	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	mA * mCmCmCmC * C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mAmCmGmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3392	GACCUGAGGATGGACCGCGG	mG * mAmCmCmU * G * A * G * G * A * T * G * G * A * C * mCmGmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3393	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * mGmAmCmC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mCmCmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3394	UACCCCCGCCATGGAGACGU	mU * mAmCmCmC * C * C * G * C * C * A * T * G * G * A * mGmAmCmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3395	GGGACCCTCTGCACTGGGCU	mG * mGmGmAmC * C * C * T * C * T * G * C * A * C * T * mGmGmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3396	CCUGGGCGAGAGGGTGUCCA	mC * mCmUmGmG * G * C * G * A * G * A * G * G * G * T * mGmUmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3397	CCCCCGCCATGGAGACGUUU	mC * mCmCmCmC * G * C * C * C * A * T * G * G * A * A * mCmGmUmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3398	UCUGCTGGACAGCCCUUGGG	mU * mCmUmGmC * T * G * G * A * C * A * G * C * C * C * mUmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3399	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	mC * mUmGmCmA * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * mUmGmGmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3400	UCCUGCTGTGCTTGGCUCCU	mU * mCmCmUmG * C * T * G * T * G * C * T * T * G * G * mCmUmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3401	CUCCUGCTGTGCTTGGCUCC	mC * mUmCmCmU * G * C * T * G * T * G * C * T * T * G * mGmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3402	UGGACCTGAGGATGGACCGC	mU * mGmGmAmC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mAmCmCmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3403	UACCCTGCCTCAGTGUCUCG	mU * mAmCmCmC * T * G * C * C * T * C * A * G * T * G * mUmCmUmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3404	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	mA * mGmGmGmA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * mUmGmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3405	CUCAGGCAGCGGGTCGCCCC	mC * mUmCmAmG * G * C * A * G * C * G * G *	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2003]

		G * T * C * mGmCmCmC * mC	
WV-3406	CCUCAGTGTCTCGGCCAGGG	mC * mCmUmCmA * G * T * G * T * C * T * C * G * G * C * mCmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3407	AUUUGGGACCTGGAGGCGGG	mA * mUmUmUmG * G * G * A * C * C * T * G * G * A * G * mGmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3408	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	mC * mUmUmGmU * T * A * C * C * C * C * C * G * C * C * mAmUmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3409	ACAUGGGCCAGCCTACCCCC	mA * mCmAmUmG * G * G * C * C * C * A * G * C * C * T * A * mCmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3410	UGCUGTGCTTGGCTCCUGCC	mU * mGmCmUmG * T * G * C * T * T * T * G * G * C * T * C * mCmUmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3411	ACCUGTGAGGTCACCCACUG	mA * mCmCmUmG * T * G * A * G * G * G * T * C * A * C * C * mCmAmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3412	AUGUUCCGACTCCTGGCCUU	mA * mUmGmUmU * C * C * G * A * C * T * C * C * T * G * mGmCmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3413	CUCUGCTGGACAGCCCUUGG	mC * mUmCmUmG * C * T * G * G * A * C * A * G * C * C * mCmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3414	GCCUGGGCGAGAGGGUGUCC	mG * mCmCmUmG * G * G * C * G * A * G * A * G * G * G * mUmGmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3415	CUGGUGGACATTGGCCGGGA	mC * mUmGmGmU * G * G * A * C * A * T * T * G * G * C * mCmGmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3416	CUGCUCCAGCGGGATACCGG	mC * mUmGmCmU * C * C * A * G * C * G * G * G * A * T * mAmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3417	UUGUUACCCCCCGCCAUGGAG	mU * mUmGmUmU * A * C * C * C * C * C * G * C * C * A * mUmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3418	UGUUACCCCCCGCCATGGAGA	mU * mGmUmUmA * C * C * C * C * C * G * C * C * A * T * mGmGmAmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3419	AGCGCTCTCTACCCTGCCUC	mA * mGmCmGmC * T * C * T * C * T * A * C * C * C * T * mGmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2004]

WV-3420	UGGGCGAGAGGGTGTCCAGG	mU * mGmGmGmC * G * A * G * A * G * G * G * T * G * T * mCmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3421	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	mA * mGmGmCmU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mAmCmGmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3422	UGGUGGACATTGGCCGGGAG	mU * mGmGmUmG * G * A * C * A * T * T * G * G * C * C * mGmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3423	AGAGGCTGGGATCCTCCACG	mA * mGmAmGmG * C * T * G * G * G * A * T * C * C * T * mCmCmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3424	GCUGGTGGACATTGGCCGGG	mG * mCmUmGmG * T * G * G * A * C * A * T * T * G * G * mCmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3425	UCUGCTCCAGCGGGAUACCG	mU * mCmUmGmC * T * C * C * A * G * C * G * G * A * mUmAmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3426	UCUGCACTGGGCTTCCUGGU	mU * mCmUmGmC * A * C * T * G * G * G * C * T * T * C * mCmUmGmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3427	GCGCUCTCTACCCTGCCUCA	mG * mCmGmCmU * C * T * C * T * A * C * C * C * T * G * mCmCmUmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3428	CUGCCTCAGTGTCTCGGCCA	mC * mUmGmCmC * T * C * A * G * T * G * T * C * T * C * mGmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3429	GACUCCTGGCCTTCCGCACA	mG * mAmCmUmC * C * T * G * G * C * C * T * T * C * C * mGmCmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3430	CGACCTCAGGATCCAUCCCU	mC * mGmAmCmC * T * C * A * G * G * A * T * C * C * A * mUmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3431	GGCUGGGATCCTCCACGUCA	mG * mGmCmUmG * G * G * A * T * C * C * C * T * C * C * A * mCmGmUmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3432	UCUGCTAGACTCGCCUCCUC	mU * mCmUmGmC * T * A * G * G * A * C * T * C * G * C * C * mUmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3433	AUCUUGTTACCCCCGCCAUG	mA * mUmCmUmU * G * T * T * A * C * C * C * C * C * G * mCmCmAmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3434	UGCACTGGGCTTCCTGGUGU	mU * mGmCmAmC * T * G * G * G * C * T * T * T *	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2005]

		C * C * T * mGmGmUmG * mU	
WV-3435	UGCAGAGACCCTGTCGGAGG	mU * mGmCmAmG * A * G * A * C * C * C * T * G * T * C * mGmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3436	CCCAGCACCTTGAGAUCCGG	mC * mCmCmAmG * C * A * C * C * T * T * G * A * G * A * mUmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3437	CCUGUGAGGTCACCCACUGC	mC * mCmUmGmU * G * A * G * G * T * C * A * C * C * C * mAmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3438	CUGGGCATGGCGACCUCAGG	mC * mUmGmGmG * C * A * T * G * G * C * G * A * C * C * mUmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3439	CGAACTGCACCCCTTCCCAC	mC * mGmAmAmC * T * G * C * A * C * C * C * C * T * T * mCmCmCmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3440	AGCGAGCCTGGGCGAGAGGG	mA * mGmCmGmA * G * C * C * T * G * G * G * G * C * G * A * mGmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3441	GGGUGGCCTCTGCTTUGGUC	mG * mGmGmUmG * G * C * C * T * C * T * G * C * T * T * mUmGmGmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3442	UGCUCCAGCGGGATACCGGA	mU * mGmCmUmC * C * A * G * C * G * G * G * A * T * A * mCmCmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3443	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	mA * mAmGmGmG * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mCmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3444	CUGCUGTGCTTGGCTCCUGC	mC * mUmGmCmU * G * T * G * C * T * T * T * G * G * C * T * mCmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3445	GACGAACTGCACCCCUUCCC	mG * mAmCmGmA * A * C * T * G * C * A * C * C * C * C * mUmUmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3446	UGCUGTAGCGAGCCTGGGCG	mU * mGmCmUmG * T * A * G * C * G * A * G * C * C * T * mGmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3447	CACCCCTTCCCACAGCAUGG	mC * mAmCmCmC * C * T * T * C * C * C * A * C * A * G * mCmAmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3448	GACCCTCTGCACTGGGCUUC	mG * mAmCmCmC * T * C * T * G * C * A * C * T * G * G * mGmCmUmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2006]

WV-3449	AGCUGGTGGACATTGGCCGG	mA * mGmCmUmG * G * T * G * G * A * C * A * T * T * G * mGmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3450	UCUCGGCCAGGGCATUCCCA	mU * mCmUmCmG * G * C * C * A * G * G * G * C * A * T * mUmCmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3451	GGUCUCTGCTGGACAGCCCU	mG * mGmUmCmU * C * T * G * C * T * G * G * A * C * A * mGmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3452	CGGCCAGGGCATTCCCAGCG	mC * mGmGmCmC * A * G * G * G * C * A * T * T * C * C * mCmAmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3453	UGGGATCCTCCACGTCACAG	mU * mGmGmGmA * T * C * C * T * C * C * A * C * G * T * mCmAmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3454	CCUGUTGGCTGCTCACUGGC	mC * mCmUmGmU * T * G * G * C * T * G * C * T * C * A * mCmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3455	GCCUGTTGGCTGCTCACUGG	mG * mCmCmUmG * T * T * G * G * C * T * G * C * T * C * mAmCmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3456	CCAGCACCTTGAGATCCGGG	mC * mCmAmGmC * A * C * C * T * T * G * A * G * A * T * mCmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3457	GGGAGGCCTGTTGGCUGCUC	mG * mGmGmAmG * G * C * C * T * G * T * T * G * G * C * mUmGmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3458	CUCAGAGGCTGGGATCCUCC	mC * mUmCmAmG * A * G * G * C * T * G * G * G * A * T * mCmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3459	GCCUCAGTGTCTCGGCCAGG	mG * mCmCmUmC * A * G * T * G * T * C * T * C * G * G * mCmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3460	CACAUGGGCCAGCCTACCCC	mC * mAmCmAmU * G * G * G * C * C * C * A * G * C * C * T * mAmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3461	GGUGGCCTCTGCTTTGGUCU	mG * mGmUmGmG * C * C * T * C * T * G * C * T * T * T * mGmGmUmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3462	ACGUUGTCACTCACTCCUCC	mA * mCmGmUmU * G * T * C * A * C * T * C * A * C * T * mCmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3858	UAGAAAGGCATGAAGCAGGA	mU * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G *	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2007]

		A * A * G * mCmAmGmG * mA	
WV-3859	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	mG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3860	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3861	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mUmGmUmA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3862	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3863	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3864	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mAmUmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3865	UAGAAAGGCA TGAAGCAGGAACAUA	mU * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mAmCmAmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3866	GUAGAAAGGC ATGAAGCAGGAACAU	mG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3867	UGUAGAAAGG CATGAAGCAGGAACA	mU * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3868	CUGUAGAAAG GCATGAAGCAGGAAC	mC * mUmGmUmA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3869	ACUGUAGAAA GGCATGAAGCAGGAA	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3870	CACUGTAGAA	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * G *	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX

[2008]

	AGGCATGAAGCAGGA	G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * mA	XOOOX
WV-3871	CCACUGTAGA AAGGCATGAAGCAGG	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3872	GCCACTGTAG AAAGGCATGAAGCAG	mG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3873	GGCCACTGTA GAAAGGCATGAAGCA	mG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3874	AGGCCACTGT AGAAAGGCATGAAGC	mA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3875	AAGGCCACTG TAGAAAGGCATGAAG	mA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3876	UAAGGCCACT GTAGAAAGGCATGAA	mU * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mAmUmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX XOOOX
WV-3986	TCUGAGGAUGGACCGCGGGT U	T * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-3987	TCUGAGGAUGGACCGCGGGT U	T * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mGfCmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-3988	TCUGAGGAUGGACCGCGGGT U	POT * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-3989	TACCUGAGGAUGGACCGCGT U	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X

[2009]

WV-3990	TACCUGAGGAUGGACCGCGTU	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfCmGfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-3991	TGACCUGAGGAUGGACCGCTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3992	TGACCUGAGGAUGGACCGCTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3993	TUUGUUACCCCCCGCCAUGGTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mC * fA * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3994	TUUGUUACCCCCCGCCAUGGTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-3995	TCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3996	TCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfG * mAfCmGfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-3997	TACCCCCGCCAUGGAGACGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mA * fG * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3998	TACCCCCGCCAUGGAGACGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfGmAfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-3999	TCCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4000	TCCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mGfAmCfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-4001	TGCUCGGCCUCCAGUUCCATU	T * fG * mCfU * mCfG * mGfC * mCfU * mCfC * mAfG * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4002	TGCUCGGCCUCCAGUUCCATU	T * fG * mCfU * mCfG * mGfC * mCfU * mCfC * mAfG * mUfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-4003	TGGACCCUCUGCACUGGGCTU	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4004	TGGACCCUCUGCACUGGGCT	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX

[2010]

	U	mAfC * mUfGmGfGmC * T * mU	X
WV-4005	TGACCCUCUGCACUGGGCUT U	T * fG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mCfU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4006	TGACCCUCUGCACUGGGCUT U	T * fG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mCfU * mGfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4018	TCAUGAAGCAGGAACAUACT U	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mC * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4019	TGCAUGAAGCAGGAACAUAT U	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mA * fC * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4020	TGGCAUGAAGCAGGAACAUT U	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mA * fA * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4021	TAGGCAUGAAGCAGGAACAT U	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mG * fA * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4022	TAAGGCAUGAAGCAGGAACT U	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mG * fG * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4023	TAAAGGCAUGAAGCAGGAAT U	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mA * fG * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4024	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAT U	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mC * fA * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4025	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGT U	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4026	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGT U	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4027	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAT U	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4028	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCT U	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mG * fA * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4029	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGT U	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mU * fG * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X

[2011]

WV-4030	TACUGUAGAAAGGCAUGAAT U	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mA * fU * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4031	TCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4032	TCCACUGUAGAAAGGCAUGT U	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mG * fC * mA * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4033	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fG * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4034	TGGCCACUGUAGAAAGGCAT U	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mA * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4035	TAGGCCACUGUAGAAAGGCT U	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4036	TAAGGCCACUGUAGAAAGGT U	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4037	TUAAGGCCACUGUAGAAAGT U	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4038	TAUAAGGCCACUGUAGAAAT U	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mA * fG * mA * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX X
WV-4039	TCAUGAAGCAGGAACAUACT U	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mCfAmUfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4040	TGCAUGAAGCAGGAACAUAT U	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4041	TGGCAUGAAGCAGGAACAUT U	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4042	TAGGCAUGAAGCAGGAACAT U	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4043	TAAGGCAUGAAGCAGGAACT U	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfGmAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4044	TAAAGGCAUGAAGCAGGAAT	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOO

[2012]

	U	mGfC * mAfGmGfAmA * T * mU	X
WV-4045	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAT U	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4046	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGT U	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4047	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGT U	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4048	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAT U	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4049	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCT U	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfAmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4050	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGT U	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4051	TACUGUAGAAAGGCAUGAAT U	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfUmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4052	TCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4053	TCCACUGUAGAAAGGCAUGT U	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4054	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4055	TGGCCACUGUAGAAAGGCAT U	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfGmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4056	TAGGCCACUGUAGAAAGGCT U	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4057	TAAGGCCACUGUAGAAAGGT U	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfAmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-4058	TUAAGGCCACUGUAGAAAGT U	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X

[2013]

WV-4059	TAUAAGGCCACUGUAGAAAT U	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfGmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO X
WV-4060	TCAUGAAGCAGGAACAUACC ATU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mC * fA * mU * fA * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4061	TGCAUGAAGCAGGAACAUAC CTU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mA * fC * mA * fU * mA * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4062	TGGCAUGAAGCAGGAACAUA CTU	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mA * fA * mC * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4063	TAGGCAUGAAGCAGGAACAU ATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mG * fA * mA * fC * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4064	TAAGGCAUGAAGCAGGAACA UTU	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mG * fG * mA * fA * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4065	TAAAGGCAUGAAGCAGGAAC ATU	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mA * fG * mG * fA * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4066	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAA CTU	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mC * fA * mG * fG * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4067	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGA ATU	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mG * fC * mA * fG * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4068	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGG ATU	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mA * fG * mC * fA * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX

[2014]

WV-4069	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAG GTU	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * fA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4070	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCA GTU	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mG * fA * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4071	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGC ATU	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mU * fG * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4072	TACUGUAGAAAGGCAUGAAG CTU	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mA * fU * mG * fA * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4073	TCACUGUAGAAAGGCAUGAA GTU	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mC * fA * mU * fG * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4074	TCCACUGUAGAAAGGCAUGA ATU	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mG * fC * mA * fU * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4075	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4076	TGGCCACUGUAGAAAGGCAU GTU	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mA * fG * mG * fC * mA * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4077	TAGGCCACUGUAGAAAGGCA UTU	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mG * fG * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-4078	TAAGGCCACUGUAGAAAGGC ATU	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX

[2015]

		mU	
WV-4079	TUAAGGCCACUGUAGAAAGG CTU	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-4080	TAUAAGGCCACUGUAGAAAG GTU	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mA * fG * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-4081	TGAUAAGGCCACUGUAGAAA GTU	T * fG * mAfU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * fA * mG * fA * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-4082	TGGAUAAGGCCACUGUAGAA ATU	T * fG * mGfA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mG * fU * mA * fG * mA * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-4083	TCAUGAAGCAGGAACAUACC ATU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mCfAmUfAmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4084	TGCAUGAAGCAGGAACAUAC CTU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mAfCmAfUmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4085	TGGCAUGAAGCAGGAACAUA CTU	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfAmCfAmUfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4086	TAGGCAUGAAGCAGGAACAU ATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfAmAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4087	TAAGGCAUGAAGCAGGAACA UTU	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfGmAfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4088	TAAAGGCAUGAAGCAGGAAC ATU	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4089	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAA CTU	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfAmGfGmAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4090	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGA ATU	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfCmAfGmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX

[2016]

WV-4091	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGG ATU	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfGmCfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4092	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAG GTU	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfAmGfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4093	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCA GTU	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfAmAfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4094	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGC ATU	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfGmAfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4095	TACUGUAGAAAGGCAUGAAG CTU	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfUmGfAmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4096	TCACUGUAGAAAGGCAUGAA GTU	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4097	TCCACUGUAGAAAGGCAUGA ATU	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfCmAfUmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4098	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4099	TGGCCACUGUAGAAAGGCAU GTU	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfGmGfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4100	TAGGCCACUGUAGAAAGGCA UTU	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4101	TAAGGCCACUGUAGAAAGGC ATU	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfAmAfGmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4102	TUAAGGCCACUGUAGAAAGG CTU	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4103	TAUAAGGCCACUGUAGAAAG GTU	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfGmAfAmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4104	TGAUAAGGCCACUGUAGAAA GTU	T * fG * mAfU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-4105	TGGAUAAGGCCACUGUAGAA	T * fG * mGfA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOO

[2017]

	ATU	mCfU * mGfUmAfGmAfAmA * T * mU	OXX
WV-5305	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-5306	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOOOOOOOOO OXX
WV-5307	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOOOOOOOOOOO OXX
WV-5308	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfGmUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOOOOOOOOOOOOO OXX
WV-5309	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfCmUfGmUfAmG fAmAfAmGfGmCfA mUfGmA * T * mU	XXOXOOOOOOOOOOOOOOO OXX
WV-5310	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfCmAfCmUfGmUfA mGfAmAfAmGfGmC fAmUfGmA * T * mU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOO OXX
WV-5311	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCC * mAC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-5312	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-5313	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-5314	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-5315	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-5316	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOOOOOOOOX X
WV-5317	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOOOOOOOOOOX X
WV-5318	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG mUfAmGfA	XXOXOXOOOOOOOOOOOOX

[2018]

	U	mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	X
WV-5319	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC mUfGmUfAmGfA mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOOOOOOOOOOOOOOX X
WV-5320	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfCmA fCmUfGmUfAmG fAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOOOOOOOOOOOOOOOX X
WV-5321	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCC * mAC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-5322	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-5323	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-5324	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-5325	TAGGCAUGAAGCAGGAACAT U	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5326	TAGGCAUGAAGCAGGAACAU ATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOO OXX
WV-6153	TCCUGAGGAUGGACCGCGGG GTU	T * fC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mAfC * mC * fG * mC * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6154	TGUGCUUGGCUCCUGCCUGG GTU	T * fG * mUfG * mCfU * mUfG * mGfC * mUfC * mCfU * mG * fC * mC * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6155	TCUUGUUACCCCCGCCAUGG ATU	T * fC * mUfU * mGfU * mUfA * mCfC * mCfC * mCfG * mC * fC * mA * fU * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6156	TUACCCCCGCCAUGGAGACG UTU	T * fU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mG * fA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX

[2019]

WV-6157	TCCCCCGCCAUGGAGACGUU UTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mG * fA * mC * fG * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6158	TACCUGAGGAUGGACCGCGG GTU	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mC * fC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6159	TGACCUGAGGAUGGACCGCG GTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6160	TACCCCCGCCAUGGAGACGU UTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mA * fG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6161	TGGACCCUCUGCACUGGGCU UTU	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfC * mU * fG * mG * fG * mC * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6162	TCUGCUGGACAGCCCUUGGG GTU	T * fC * mUfG * mCfU * mGfG * mAfC * mAfG * mCfC * mC * fU * mU * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6163	TUGCACUGGGCUUCCUGGUG UTU	T * fU * mGfC * mAfC * mUfG * mGfG * mCfU * mUfC * mC * fU * mG * fG * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6164	TGGACCUGAGGAUGGACCGC GTU	T * fG * mGfA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mG * fA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6165	TGGGACCCUCUGCACUGGGC UTU	T * fG * mGfG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mC * fU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6166	TUUGUUACCCCCGCCAUGGA GTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mC * fA * mU * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX

[2020]

		mU	
WV-6167	TCCUGUGAGGUCACCCACUG CTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mUfC * mAfC * mC * fC * mA * fC * mU * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6168	TUCUGCUGGACAGCCCUUGG GTU	T * fU * mCfU * mGfC * mUfG * mGfA * mCfA * mGfC * mC * fC * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6169	TUGCUCCAGCGGGAUACCGG ATU	T * fU * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mGfG * mGfA * mU * fA * mC * fC * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6170	TGGCUGGGAUCCUCCACGUC ATU	T * fG * mGfC * mUfG * mGfG * mAfU * mCfC * mUfC * mC * fA * mC * fG * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6171	TUCUUGUUACCCCCGCCAUG GTU	T * fU * mCfU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mG * fC * mC * fA * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6172	TAGGGACCCUCUGCACUGGG CTU	T * fA * mGfG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfA * mC * fC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6173	TCUGUUGGCUGCUCACUGGC ATU	T * fC * mUfG * mUfU * mGfG * mCfU * mGfC * mUfC * mA * fC * mU * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX XXX
WV-6174	TCCUGAGGAUGGACCGCGGG GTU	T * fC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mAfCmC * fG * mC * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXX XXX
WV-6175	TGUGCUUGGCUCCUGCCUGG GTU	T * fG * mUfG * mCfU * mUfG * mGfC * mUfC * mCfUmG * fC * mC * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXX XXX
WV-6176	TCUUGUUACCCCCGCCAUGG	T * fC * mUfU * mGfU * mUfA * mCfC * mCfC *	XXOXOXOXOXOXOOXXXX

[2021]

	ATU	mCfGmC * fC * mA * fU * mG * fG * mA * T * mU	XXX
WV-6177	TUACCCCCGCCAUGGAGACG UTU	T * fU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfGmG * fA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6178	TCCCCCGCCAUGGAGACGUU UTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfAmG * fA * mC * fG * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6179	TACCUGAGGAUGGACCGCGG GTU	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfAmC * fC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6180	TGACCUGAGGAUGGACCGCG GTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfGmA * fC * mC * fG * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6181	TACCCCCGCCAUGGAGACGU UTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfGmA * fG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6182	TGGACCCUCUGCACUGGGCU UTU	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfCmU * fG * mG * fG * mC * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6183	TCUGCUGGACAGCCCUUGGG GTU	T * fC * mUfG * mCfU * mGfG * mAfC * mAfG * mCfCmC * fU * mU * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6184	TUGCACUGGGCUUCCUGGUG UTU	T * fU * mGfC * mAfC * mUfG * mGfG * mCfU * mUfCmC * fU * mG * fG * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6185	TGGACCUGAGGAUGGACCGC GTU	T * fG * mGfA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfGmG * fA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX

[2022]

WV-6186	TGGGACCCUCUGCACUGGGC UTU	T * fG * mGfG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfAmC * fU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6187	TUUGUUACCCCCGCCAUGGA GTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfCmC * fA * mU * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6188	TCCUGUGAGGUCACCCACUG CTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mUfC * mAfCmC * fC * mA * fC * mU * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6189	TUCUGCUGGACAGCCCUUGG GTU	T * fU * mCfU * mGfC * mUfG * mGfA * mCfA * mGfCmC * fC * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6190	TUGCUCCAGCGGGAUACCGG ATU	T * fU * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mGfG * mGfAmU * fA * mC * fC * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6191	TGGCUGGGAUCCUCCACGUC ATU	T * fG * mGfC * mUfG * mGfG * mAfU * mCfC * mUfCmC * fA * mC * fG * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6192	TUCUUGUUACCCCCGCCAUG GTU	T * fU * mCfU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfCmG * fC * mC * fA * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6193	TAGGGACCCUCUGCACUGGG CTU	T * fA * mGfG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfCmA * fC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6194	TCUGUUGGCUGCUCACUGGC ATU	T * fC * mUfG * mUfU * mGfG * mCfU * mGfC * mUfCmA * fC * mU * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXX XXX
WV-6574	ACCCCGCGGU CCAUCCUCAGGUCCAGC	rArCrCrCrCrGrCrGrGrUrC rCrArUrCrCrUrCrA rGrGrUrCrCrCrArGrC	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO

[2023]

WV-6575	AUGACACCAG GAAGCCCAGUGCAGAGG	rArUrGrArCrArCrCrArGrG rArArArGrCrCrCrArGrUrGrCrArGrArGrG	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6576	GAAGCCCAGU GCAGAGGGUCCCUUACU	rGrArArGrCrCrCrArGrUrG rCrArGrArArGrGrGrUrCrCrCrUrUrArCrU	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6577	AACGUCUCCA UGGCGGGGGUAACAAGA	rArArCrGrUrCrUrCrCrArU rGrGrCrGrGrGrGrGrUrArArCrArArGrA	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6585	TGCCACUGUAGAAAGGAAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmAfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6586	TGCCACUGUAGAAAGGGAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmGfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6587	TGCCACUGUAGAAAGGUAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmUfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6588	TGCCACUGUAGAAGGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6589	TGCCACUGUAGAACGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfC * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6590	TGCCACUGUAGAAUGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfU * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6591	TGCCACUGUAGAAGGGGAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmGfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6592	TGCCACUGUA GAAAGGCAUGAAGTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OOOXX
WV-6593	TGCCACUGUA GAAAGGCAUGAATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmAfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OOXX
WV-6594	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG TU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO XX
WV-6595	TGCCACUGUAGAAAGGCATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-6596	TGCCACUGUAGAAAGGCTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOOXX

[2024]

		mAfA * mGfGmC * T * mU	
WV-6597	TGCCACUGUAGAAAGGCAGG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * G * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-6598	TGCCACUGUAGAAAGGCGG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * G * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOXX
WV-6599	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mC * fC * mA * fC * mU * fG * mU * fA * mG * fA * mA * fA * mG * fG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-6600	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fGmCfCmAfCmUfGmUfA mGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmAT * mU	XOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOX
WV-6601	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXO XXX
WV-6602	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mC * fCmA * fCmU * fGmU * fAmG * fAmA * fAmG * fGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXOX OXX
WV-6603	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	TfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6604	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fGmCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XOOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6605	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mC * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXXXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6606	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfCmAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOOOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6607	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mA * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXXXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6608	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfCmUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOOOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6609	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXXXOXOXOXOOOO OXX
WV-6610	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfGmUfA * mGfA *	XXOXOXOOOXOXOXOOOO

[2025]

	ATU	mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXX
WV-6611	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXXXOXOXOOOO OXX
WV-6612	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOOOXOXOOOO OXX
WV-6613	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXXXOXOOOO OXX
WV-6614	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOOOXOOOO OXX
WV-6615	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXOOOO OXX
WV-6616	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXOOO OXX
WV-6617	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOO OXX
WV-6618	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOXO OXX
WV-6619	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * mUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOXO OXX
WV-6620	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX OXX
WV-6621	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO XXX
WV-6622	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATA	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6623	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6624	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATC	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX

[2026]

WV-6625	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTA	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-6626	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-6627	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTC	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX
WV-6628	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6629	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAfC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGfGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6630	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * fUmA * mGmA * mAfA * mGfGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6631	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * mUfA * mGmA * mAfA * mGfGmCfAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6632	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * mG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6633	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * fCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6634	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6635	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * fAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6636	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAmC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6637	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * fUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO
WV-6638	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG	T * fG * mCfC * mAfC * mUmG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOO

[2027]

	ATU	mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXX
WV-6639	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * fUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6640	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUmA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6641	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * fGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6642	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGmA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6643	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * fAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6644	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAmA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6645	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * fGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6646	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGmGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6647	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGfCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6648	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCmAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6649	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAfUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6650	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6651	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6652	UGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	fU * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX

[2028]

WV-6653	AGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	fA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6654	GGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	fG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6655	CGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	fC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6656	UGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	mU * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6657	AGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	mA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6658	GGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	mG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6659	CGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	mC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6660	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGfCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6661	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * Geo * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6662	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5CeofC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6663	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCm5Ceo * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6664	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * AeofC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6665	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAm5Ceo * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6666	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6667	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG	T * fG * mCfC * mAfC * mUGeo * mUfA * mGfA	XXOXOXOXOXOXOXOOOO

[2029]

	ATU	* mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXX
WV-6668	TGCCACUGTAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * TeofA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6669	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUAeo * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6670	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * GeofA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6671	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGAeo * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6672	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * AeofA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6673	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAAeo * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6674	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeofGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6675	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGGeomCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6676	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGm5CeofAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6677	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCAeomUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6678	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfATeofGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6679	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUGeomA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6680	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGAeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6681	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5CeofC * AeofC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX

[2030]

WV-6682	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * AeofC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6683	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5CeofC * mAfC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6684	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5CeofC * AeofC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6685	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	Teo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6686	AGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	Aeo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6687	GGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	Geo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6688	CGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	m5Ceo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6689	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * lG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6690	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5lCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6691	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCm5lC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6692	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * lAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6693	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAm5lC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6694	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6695	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUlG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6696	TGCCACUGTAGAAAGGCAUG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * lTfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOOOOO

[2031]

	ATU	mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXX
WV-6697	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUlA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6698	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * lGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6699	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGlA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6700	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * lAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6701	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAlA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6702	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * lGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6703	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGlGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6704	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGm5lCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6705	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmClAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6706	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAlTfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6707	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUlGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6708	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGlA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6709	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	lT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6710	AGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	lA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX

[2032]

WV-6711	GGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	lG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6712	CGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	m5lC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6713	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5lCfC * lAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6714	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * lAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6715	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5lCfC * mAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6716	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * m5lCfC * lAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6717	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * G * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6718	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * CfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6719	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * AfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6720	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6721	TGCCACUGTAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * TfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6722	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6723	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * GfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6724	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6725	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOO

[2033]

	ATU	AfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXX
WV-6726	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6727	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6728	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6729	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6730	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6731	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfATfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6732	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6733	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6734	AGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	A * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6735	GGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	G * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6736	CGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	C * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6737	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * CfC * AfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6738	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * AfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6739	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * CfC * mAfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX

[2034]

WV-6740	TGCCACTGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * CfC * AfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-6741	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCA * T * G * A * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX XXX
WV-6742	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * G * G * C * A * T * G * A * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX XXX
WV-6743	TGUCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mUfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6744	TGCUACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfU * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6745	TGCCGCUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mGfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6746	TGCCAUUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfU * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6747	TGCCACUGUGGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfG * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6748	TGCCACUGUAGGAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfG * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6749	TGCCACUGUAGAGAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mGfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6750	TGCCACUGUAGAAGGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6751	TGCCACUGUAGAAAGGUAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmUfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6752	TGCCACUGUAGAAAGGCGUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfGmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6753	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG GTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-6818	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[2035]

		* G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	
WV-6819	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6820	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mG * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6821	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6822	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	Mod001L001mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-6823	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	Mod001L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-6824	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mC * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-6825	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7113	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	L001mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7114	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7115	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X

[2036]

WV-7116	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7316	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXXXXXOXOXOOXOX OXX
WV-7317	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXXXXXOXOXOOXOX OXX
WV-7403	CCCCCAGGCA GGAGCCAAGCACAGCAG	rCrCrCrCrCrArGrGrCrArGrGrA rGrCrCrArArGrCrArCrArGrCrCrArG	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOO
WV-7462	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXXXXXOXOXOOOO OXX
WV-7463	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOXOX OXX
WV-7464	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOOSS
WV-7465	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7466	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * SfGmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSSOSOSOOSOSOSS
WV-7467	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSSOSOSOOOOOSS
WV-7468	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * SfGmA	SSOSOSOSOSOSOSOSOSOSS

[2037]

		* ST * SmU	
WV-7469	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7470	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SSOXOXOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7471	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mC * SfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXSXOXOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7472	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * SmAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOSOXOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7473	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mA * SfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXSXOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7474	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * SmUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOSOXOXOXOXOOOOO XS
WV-7475	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mU * SfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXSXOXOXOXOOOOO XS
WV-7476	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * SmUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOSOXOXOXOOOOO XS
WV-7477	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * SfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXOOOOO XS
WV-7478	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * SmGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOSOXOXOOOOO XS
WV-7479	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * SfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXSXOXOOOOO XS
WV-7480	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * SmAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOSOXOOOOO XS
WV-7481	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * SfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXSXOOOOO XS
WV-7482	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOSOOOOO XS

[2038]

WV-7483	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * SfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXSOOOO XS
WV-7484	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * SmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOSOOO XS
WV-7485	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * SfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOSOO XS
WV-7486	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * SmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOSO XS
WV-7487	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * SfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOSO XS
WV-7488	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * SmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOS XS
WV-7489	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOO SS
WV-7509	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmCfAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOSS
WV-7510	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOSS
WV-7511	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * SfG * SmCfC * SmA * SfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOOSOSS
WV-7545	TGCCACUGUAGAAUGGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfU * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-7546	TGCCACUGUAGAAACGCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mCfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-7547	TGCCACUGUAGAAAGCCAUT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-7548	TGCCACUGUAGAAAGGGAUT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX

[2039]

	U	mAfA * mGfGmGfAmU * T * mU	X
WV-7549	TGCCACUGUAGAAAGGCUUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-7550	TGCCACUGUAGAAAGGCAATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOX X
WV-7551	TGCCACUGUAGAAACGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mCfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7552	TGCCACUGUAGAAAGCCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfCmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7553	TGCCACUGUAGAAAGGCUUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfUmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7554	TGCCACUGUAGAAAGGCAAGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7555	TGCCACUGUAGAAAGGCAUCATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7556	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOO OXX
WV-7576	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	Mod001L001mU * mG * mU * mG * mC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mC * mC * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7577	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	Mod001L001mU * mC * mU * mU * mG * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * mC * mA * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7578	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	Mod001L001mA * mC * mC * mC * mC * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mA * mC * mG * mU * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7579	UACCCCCGCCATGGAGACGU	Mod001L001mU * mA * mC * mC * mC * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * mG * mA * mC * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X

[2040]

WV-7580	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	Mod001L001mC * mU * mG * mC * mA * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * mU * mG * mG * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7581	UGGACCTGAGGATGGACCGC	Mod001L001mU * mG * mG * mA * mC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mA * mC * mC * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7582	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	Mod001L001mA * mG * mG * mG * mA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * mU * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7583	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * mA * mU * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7584	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	Mod001L001mA * mG * mG * mC * mU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mA * mC * mG * mU * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7585	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	Mod001L001mA * mA * mG * mG * mG * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mC * mU * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7586	TGTGCTTGGCTCCTGCCTGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7587	TCTTGTTACCCCCGCCATGG	Mod001L001Teo * m5Ceo * Teo * Teo * Geo * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7588	ACCCCCGCCATGGAGACGTT	Mod001L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7589	TACCCCCGCCATGGAGACGT	Mod001L001Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * Geo *	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X

[2041]

		Aeo * m5Ceo * Geo * Teo	
WV-7590	CTGCACTGGGCTTCCTGGTG	Mod001L001m5Ceo * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * G * C * T * T * C * C * Teo * Geo * Geo * Teo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7591	TGGACCTGAGGATGGACCGC	Mod001L001Teo * Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7592	AGGGACCCTCTGCACTGGGC	Mod001L001Aeo * Geo * Geo * Geo * Aeo * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * Teo * Geo * Geo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7593	CTTGTTACCCCCGCCATGGA	Mod001L001m5Ceo * Teo * Teo * Geo * Teo * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * Aeo * Teo * Geo * Geo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7594	AGGCTGGGATCCTCCACGTC	Mod001L001Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7595	AAGGGACCCTCTGCACTGGG	Mod001L001Aeo * Aeo * Geo * Geo * Geo * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * m5Ceo * Teo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7615	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	L001mU * mG * mU * mG * mC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mC * mC * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7616	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	L001mU * mC * mU * mU * mG * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * mC * mA * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7617	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	L001mA * mC * mC * mC * mC * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mA * mC * mG * mU * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7618	UACCCCCGCCATGGAGACGU	L001mU * mA * mC * mC * mC * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * mG * mA * mC * mG * X	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X

[2042]

		mU	
WV-7619	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	L001mC * mU * mG * mC * mA * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * mU * mG * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7620	UGGACCTGAGGATGGACCGC	L001mU * mG * mG * mA * mC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mA * mC * mC * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7621	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	L001mA * mG * mG * mG * mA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * mU * mG * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7622	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	L001mC * mU * mU * mG * mU * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * mA * mU * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7623	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	L001mA * mG * mG * mC * mU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mA * mC * mG * mU * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7624	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	L001mA * mA * mG * mG * mG * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mC * mU * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7625	TGTGCTTGGCTCCTGCCTGG	L001Teo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7626	TCTTGTTACCCCCGCCATGG	L001Teo * m5Ceo * Teo * Teo * Geo * T * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7627	ACCCCCGCCATGGAGACGTT	L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7628	TACCCCCGCCATGGAGACGT	L001Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * Geo * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7629	CTGCACTGGGCTTCCTGGTG	L001m5Ceo * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * Teo * Geo * Geo * Teo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX X

[2043]

WV-7630	TGGACCTGAGGATGGACCGC	L001Teo * Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7631	AGGGACCCTCTGCACTGGGC	L001Aeo * Geo * Geo * Geo * Aeo * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * Teo * Geo * Geo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7632	CTTGTTACCCCCCGCCATGGA	L001m5Ceo * Teo * Teo * Geo * Teo * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * C * Aeo * Teo * Geo * Geo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7633	AGGCTGGGATCCTCCACGTC	L001Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7634	AAGGGACCCTCTGCACTGGG	L001Aeo * Aeo * Geo * Geo * Geo * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * m5Ceo * Teo * Geo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX X
WV-7674	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUmG * SmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOS XS
WV-7675	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfG * SmCfA * SmUfG * SmAT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOSOS
WV-7676	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfGmC * SfCmA * SfCmU * SfGmU * SfAmG * SfAmA * SfAmG * SfGmC * SfAmU * SfGmA * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOSS
WV-7776	TGCCACUGUAGAAAGGCATT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeoGeom5CeoAeoTeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-7777	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOO OXX
WV-7778	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	mC * mAmUmGmA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mUmAmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX

[2044]

WV-7779	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	mG * mCmAmUmG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mAmUmAmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7780	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	mG * mGmCmAmU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mCmAmUmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7781	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	mA * mGmGmCmA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mAmCmAmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7782	AAGGCATGAAGCAGGAACAU	mA * mAmGmGmC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7783	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	mA * mAmAmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7784	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	mG * mAmAmAmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7785	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	mA * mGmAmAmA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7786	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	mG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mCmAmUmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7787	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	mG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mCmAmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7788	AGGCCACTGTAGAAAGGCAU	mA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mGmGmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7789	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	mA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mAmGmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7790	UAAGGCCACTGTAGAAAGGC	mU * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * mAmAmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7791	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	mA * mUmAmAmG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mAmAmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7792	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	mG * mAmUmAmA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mGmAmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7793	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	mG * mGmAmUmA * A * G * G * C * C * A * C * A * mGmAmAmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2045]

		T * G * T * mAmGmAmA * mA	
WV-7794	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5Ceo * AeoTeoGeoAeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * TeoAeom5Ceom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7795	GCATGAAGCAGGAACATACC	Geo * m5CeoAeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * AeoTeoAeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7796	GGCATGAAGCAGGAACATAC	Geo * Geom5CeoAeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5CeoAeoTeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7797	AGGCATGAAGCAGGAACATA	Aeo * GeoGeom5CeoAeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeom5CeoAeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7798	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * AeoAeom5CeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7799	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	Aeo * AeoAeoGeoGeo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * GeoAeoAeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7800	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	Geo * AeoAeoAeoGeo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * GeoGeoAeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7801	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	Aeo * GeoAeoAeoAeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * AeoGeoGeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7802	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	Teo * AeoGeoAeoAeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7803	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Geo * TeoAeoGeoAeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7804	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7805	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7806	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7807	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2046]

WV-7808	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7809	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	Geo * m5Ceom5CeoAeom5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5CeoAeoTeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7810	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	Geo * Geom5Ceom5CeoAeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geom5CeoAeoTeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7811	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	Aeo * GeoGeom5Ceom5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * GeoGeom5CeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7812	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * AeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7813	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	Teo * AeoAeoGeoGeo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * AeoAeoGeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7814	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	Aeo * TeoAeoAeoGeo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * AeoAeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7815	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	Geo * AeoTeoAeoAeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * GeoAeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7816	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	Geo * GeoAeoTeoAeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * AeoGeoAeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7817	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	m5lC * mAmUmGmA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mUmAmCmC * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7818	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	lG * mCmAmUmG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mAmUmAmC * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7819	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	lG * mGmCmAmU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mCmAmUmA * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7820	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	lA * mGmGmCmA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mAmCmAmU * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7821	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * mAmGmGmC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7822	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * mAmAmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2047]

		* A * G * mGmAmAmC * lA	
WV-7823	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * mAmAmAmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7824	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * mGmAmAmA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7825	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7826	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7827	TGUAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7828	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * mUmGmUmA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7829	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	lA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7830	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	m5lC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7831	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	m5lC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mAmUmGmA * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7832	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	lG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mCmAmUmG * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7833	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	lG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mGmCmAmU * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7834	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mCmGmGmA * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7835	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * mAmGmGmC * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7836	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mAmAmGmG * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2048]

WV-7837	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * mUmAmAmG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mAmAmAmG * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7838	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * mAmUmAmA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mGmAmAmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7839	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	lG * mGmAmUmA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mAmGmAmA * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7840	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5lC * AeoTeoGeoAeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * TeoAeom5Ceom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7841	GCATGAAGCAGGAACATACC	lG * m5CeoAeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * AeoTeoAeom5Ceo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7842	GGCATGAAGCAGGAACATAC	lG * Geom5CeoAeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5CeoAeoTeoAeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7843	AGGCATGAAGCAGGAACATA	lA * GeoGeom5CeoAeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeom5CeoAeoTeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7844	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * AeoGeoGeom5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * AeoAeom5CeoAeo * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7845	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * AeoAeoGeoGeo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * GeoAeoAeom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7846	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * AeoAeoAeoGeo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * GeoGeoAeoAeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7847	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * GeoAeoAeoAeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * AeoGeoGeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7848	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * AeoGeoAeoAeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeoGeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7849	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * TeoAeoGeoAeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7850	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7851	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[2049]

WV-7852	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	* A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * lA	
		lA * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7853	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5lC * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7854	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7855	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	lG * m5Ceom5CeoAeom5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5CeoAeoTeoGeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7856	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	lG * Geom5Ceom5CeoAeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geom5CeoAeoTeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7857	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * GeoGeom5Ceom5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * GeoGeom5CeoAeo * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7858	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * AeoGeoGeom5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * AeoGeoGeom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7859	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * AeoAeoGeoGeo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * AeoAeoGeoGeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7860	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * TeoAeoAeoGeo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * AeoAeoAeoGeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7861	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * AeoTeoAeoAeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * GeoAeoAeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7862	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	lG * GeoAeoTeoAeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * AeoGeoAeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-8030	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC *	OSSSSSSRSSRSSRSSSSSS

[2050]

		SmC * SmG * SmC * SmG	
WV-8031	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomG * SmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOSS
WV-8032	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS S
WV-8033	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomGmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8034	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * SGeo * SAeo * Sm5Ceo * Sm5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8035	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * RGeo * RAeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	ORRRRRSRSSRSSRSRRRR
WV-8036	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8037	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSOOORSRSSRSSRSSOOO S
WV-8038	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OROOOSSRSSRSSRSSOOO R
WV-8039	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OROOORSRSSRSSRSSOOO R
WV-8040	GGACCTGAGGATGGACCG	Mod001L001mG * RmG * RmA * RmC * RmC * RT *	ORRRRRSRSSRSSRSRRRR

[2051]

	CG	SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * RmG	
WV-8041	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * SmG	OSRRRRSRSSRSSRSSRRRS
WV-8042	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmGmAmCmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmCmCmGmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8043	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8044	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSRRRR
WV-8045	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8046	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8047	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8048	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8049	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSSS S
WV-8050	TGCCACUGUAGAAAGGCA	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA *	SSOSOSOSOSOSOOOOO

[2052]

	TGATU	SmGfA * SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoTGaNC6T * SmU	OOS
WV-8051	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8052	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSRRRRR RRS
WV-8053	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8054	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8055	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSS S
WV-8056	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOO OOS
WV-8057	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8058	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSRRRRR RRS
WV-8059	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S

[2053]

WV-8060	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS S
WV-8061	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS S
WV-8063	TGCCACUGUAGAAAGGCA UTUTTTTTGGTAATCCACT TTCAGAGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXOXOXOXOXOXOXOOO OXXOOOOOXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-8065	TGCCACUGUAGAAAGGCA UTUTTTTTGGTAATCCACT TTCAGAGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS OOOOOXXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-8067	TGCCACUGUAGAAAGGCA UTUTTTTTGGTAATCCACT TTCAGAGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS OOOOOXXXXXXXXXXXX XXXXXXXO
WV-8069	TGCCACUGUAGAAAGGCA UTUTTTTTGGTAATCCACT TTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS OOOOOXXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-8071	TGCCACUGUAGAAAGGCA UTUTTTTTGGTAATCCACT TTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS OOOOOXXXXXXXXXXXX XXXXXXXO

[2054]

		Geo * GeoL003Mod001	
WV-8072	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSRSSRSSSXX X
WV-8073	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSSSSRSSXXX X
WV-8074	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSRSSRSSXXX X
WV-8075	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8076	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSSS S
WV-8077	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOO OOS
WV-8078	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8079	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSRRRRR RRS
WV-8080	TGCCACUGUAGAAAGGCA TGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSS S
WV-8081	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * ST	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S

[2055]

		* SmU	
WV-8082	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * GeoAeom5Ceom5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceom5CeoGeom5Ceo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXOO OX
WV-8083	GGACCTGAGGATGGACCG CG	mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomGmC * SmG	SOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8084	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * SGeo * SAeo * Sm5Ceo * Sm5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	SSSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8085	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * RGeo * RAeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	RRRRRSRSSRSSRSRRRR
WV-8086	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	SOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8087	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	SOOORSRSSRSSRSSOOOS
WV-8088	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	ROOOSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8089	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	ROOORSRSSRSSRSSOOOR
WV-8090	GGACCTGAGGATGGACCG CG	mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	SSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8091	GGACCTGAGGATGGACCG CG	mG * RmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * RmG	RRRRRSRSSRSSRSRRRR

[2056]

WV-8092	GGACCTGAGGATGGACCG CG	mG * SmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * SmG	SRRRRSRSSRSSRSRRRS
WV-8093	GGACCTGAGGATGGACCG CG	mG * SmGmAmCmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmCmCmGmC * SmG	SOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8094	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS S
WV-8095	TGCCACUGUAGAAAGGCA UGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS S
WV-8096	CUGUGACGUGGAGGAUCC CAGCCUCUG	rCrUrGrUrGrArCrGrUrGrGrArGrGrArUrCrCrCrArGrCrC rUrCrUrG	OOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOO
WV-8111	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	OSSSSSSRSSSSSRSSSSSS
WV-8112	GGACCTGAGGATGGACCG CG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSSSSRSSRRRR
WV-8132	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	Mod001L001m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-8133	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * R SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	OROOORSSSSRSSRSSOOO R
WV-8134	CCACTGTAGAAAGGCATG AA	Mod001L001m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXO OOX
WV-8135	CCACTGTAGAAAGGCATG AA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * R SAeoTeoGeoAeo * RAeo	OROOORSSSSSSSRSSOOO R

[2057]

WV-8136	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	Mod001L001m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXX XXX
WV-8137	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	Mod001L001m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	ORRRRRSSSSSRSSRSSRRRR
WV-8138	CAUGAAGCAGGAACAUAC CA	mC * mA * mU * mG * mA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mU * mA * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8139	GCAUGAAGCAGGAACAU ACC	mG * mC * mA * mU * mG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mA * mU * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8140	GGCAUGAAGCAGGAACA UAC	mG * mG * mC * mA * mU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mC * mA * mU * mA * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8141	AGGCATGAAGCAGGAACA UA	mA * mG * mG * mC * mA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mA * mC * mA * mU * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8142	AAGGCATGAAGCAGGAAC AU	mA * mA * mG * mG * mC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mA * mA * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8143	AAAGGCATGAAGCAGGAA CA	mA * mA * mA * mG * mG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mG * mA * mA * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8144	GAAAGGCATGAAGCAGGA AC	mG * mA * mA * mA * mG * mG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mG * mA * mA * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8145	AGAAAGGCATGAAGCAGG AA	mA * mG * mA * mA * mA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8146	UAGAAAGGCATGAAGCAG GA	mU * mA * mG * mA * mA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mC * mA * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8147	GUAGAAAGGCATGAAGCA GG	mG * mU * mA * mG * mA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8148	UGUAGAAAGGCATGAAGC AG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8149	CUGUAGAAAGGCATGAAG	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C *	XXXXXXXXXXXXXXXXX

[2058]

	CA	A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	XX
WV-8150	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8151	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8152	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8153	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	mG * mC * mC * mA * mC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8154	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	mG * mG * mC * mC * mA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8155	AGGCCACTGTAGAAAGGCAU	mA * mG * mG * mC * mC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * mG * mG * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8156	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	mA * mA * mG * mG * mC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mA * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8157	UAAGGCCACTGTAGAAAGGC	mU * mA * mA * mG * mG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * mA * mA * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8158	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	mA * mU * mA * mA * mG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mA * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8159	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	mG * mA * mU * mA * mA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8160	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	mG * mG * mA * mU * mA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mA * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8161	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Aeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8162	GCATGAAGCAGGAACATACC	Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8163	GGCATGAAGCAGGAACATAC	Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[2059]

WV-8164	AGGCATGAAGCAGGAACA TA	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8165	AAGGCATGAAGCAGGAAC AT	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8166	AAAGGCATGAAGCAGGAA CA	Aeo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8167	GAAAGGCATGAAGCAGGA AC	Geo * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * Geo * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8168	AGAAAGGCATGAAGCAGG AA	Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * Geo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8169	TAGAAAGGCATGAAGCAG GA	Teo * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8170	GTAGAAAGGCATGAAGCA GG	Geo * Teo * Aeo * Geo * Aeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8171	TGTAGAAAGGCATGAAGC AG	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8172	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8173	ACTGTAGAAAGGCATGAA GC	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8174	CACTGTAGAAAGGCATGA AG	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8175	CCACTGTAGAAAGGCATG AA	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8176	GCCACTGTAGAAAGGCAT GA	Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8177	GGCCACTGTAGAAAGGCA TG	Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8178	AGGCCACTGTAGAAAGGC	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * A * C * T * G * T *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

[2060]

	AT	A * G * A * A * A * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo	XX
WV-8179	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8180	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	Teo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8181	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	Aeo * Teo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8182	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	Geo * Aeo * Teo * Aeo * Aeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8183	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	Geo * Geo * Aeo * Teo * Aeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8184	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	m5lC * mA * mU * mG * mA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mA * mU * mA * mC * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8185	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	lG * mC * mA * mU * mG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mA * mU * mA * mC * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8186	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	lG * mG * mC * mA * mU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mC * mA * mU * mA * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8187	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	lA * mG * mG * mC * mA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mA * mC * mA * mU * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8188	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * mA * mG * mG * mC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mA * mA * mC * mA * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8189	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * mA * mA * mG * mG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mG * mA * mA * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8190	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * mA * mA * mA * mG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mG * mG * mA * mA * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8191	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * mG * mA * mA * mA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mG * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8192	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * mA * mG * mA * mA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mC * mA * mG * mG * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

[2061]

WV-8193	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * mU * mA * mG * mA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8194	TGUAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8195	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8196	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	lA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8197	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	m5lC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mG * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8198	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	m5lC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8199	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	lG * mC * mC * mA * mC * T * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * mG * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8200	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	lG * mG * mC * mC * mA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8201	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * mG * mG * mC * mC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mG * mC * mA * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8202	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * mA * mG * mG * mC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mA * mG * mC * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8203	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * mA * mA * mG * mG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * mA * mA * mG * mG * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8204	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * mU * mA * mA * mG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mA * mA * mA * mG * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8205	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * mA * mU * mA * mA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mG * mA * mA * mA * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8206	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	lG * mG * mA * mU * mA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mA * mG * mA * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8207	CATGAAGCAGGAACATAC	m5lC * Aeo * Teo * Geo * Aeo * A * G * C * A * G * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

[2062]

	CA	A * A * C * A * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * lA	XX
WV-8208	GCATGAAGCAGGAACATA CC	lG * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8209	GGCATGAAGCAGGAACAT AC	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8210	AGGCATGAAGCAGGAACA TA	lA * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8211	AAGGCATGAAGCAGGAAC AT	lA * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8212	AAAGGCATGAAGCAGGAA CA	lA * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8213	GAAAGGCATGAAGCAGGA AC	lG * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * Geo * Geo * Aeo * Aeo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8214	AGAAAGGCATGAAGCAGG AA	lA * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * Geo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8215	TAGAAAGGCATGAAGCAG GA	lT * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8216	GTAGAAAGGCATGAAGCA GG	lG * Teo * Aeo * Geo * Aeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8217	TGTAGAAAGGCATGAAGC AG	lT * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8218	CTGTAGAAAGGCATGAAG CA	m5lC * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8219	ACTGTAGAAAGGCATGAA GC	lA * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8220	CACTGTAGAAAGGCATGA AG	m5lC * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8221	CCACTGTAGAAAGGCATG AA	m5lC * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * Aeo * Teo * Geo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX XX

[2063]

WV-8222	GCCACTGTAGAAAGGCAT GA	lG * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8223	GGCCACTGTAGAAAGGCA TG	lG * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8224	AGGCCACTGTAGAAAGGC AT	lA * Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8225	AAGGCCACTGTAGAAAGG CA	lA * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8226	TAAGGCCACTGTAGAAAG GC	lT * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8227	ATAAGGCCACTGTAGAAA GG	lA * Teo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8228	GATAAGGCCACTGTAGAA AG	lG * Aeo * Teo * Aeo * Aeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX
WV-8229	GGATAAGGCCACTGTAGA AA	lG * Geo * Aeo * Teo * Aeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XX

WV-8071	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8069	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C *	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXX

[2064]

WV-8067	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8065	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8063	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXO XO XO XO XO XO XOOOO XXOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8233	UUGGUAUGUUCCUGCUUCAU GCCUUUCUACAGUGGCCUUA UCCC	rU rU rG rG rU rA rU rG rU rU rC rC rU rG rC rA rG rU rG rG rC rC rU rU rA rU rC rC rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OO
WV-8234	UUGGUAUGUUCCUGCUUCAU CCCCUUCUACAGUGGCCUUA UCCC	rU rU rG rG rU rA rU rG rU rU rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU rU rA rU rC rC rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OO
WV-8235	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-8236	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA	O ROOO RSSSS RSS RSSOOO R

[2065]

		* SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	
WV-8237	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8238	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RAeo	O ROOO RSSSSSSS RSSOOO R
WV-8239	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8240	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	O R R R R RSSSS RSS RSS R R R R
WV-2477	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	POmC * fC * mUfU * mCfC * mCfU * mGfA * mAfG * mGfU * mU * fC * mC * fU * mC * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX

WV-8241	TGCCACUGUAGAAAGGC AUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS	
WV-8244	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SmA	S OOO SSSSS RSS RSS OOOS	
WV-8245	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC *	R OOOR SSSS RSS RSS OOOR	

[2066]

		SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	S OOO SSSSS RSS RSS OOOS
WV-8246	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SlA	
WV-8247	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RlA	R OOOR SSSS RSS RSS OOOR
WV-8248	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmATeomGmA * SmA	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8249	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RAeo	R OOOR SSSSS SS RSS OOOR
WV-8250	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmATeomGmA * SlA	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8251	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RlA	R OOOR SSSSS SS RSS OOOR
WV-8252	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	RRRRR SSSS RSS RSSRRRR
WV-8253	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	RRRRR SSSSS SS RSSRRRR
WV-8255	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU TTTTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * AMC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo *	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX OOOO XXXXX XXXXX XXXXXXXXX

[2067]

		Geo * Aeo * Geo * Geo	
WV-8256	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	O SSSSS S RSS RSSR SSSSS S
WV-8257	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	O SSSSS S RSS RSS RSSRRRR
WV-8258	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	O SSSSS SR SSSSS R SSSSS S
WV-8259	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	O SSSSS SR SSSSS RSSRRRR
WV-8260	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOSOS OSOSO SSSSS SSSS
WV-8263	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8264	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PO5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8265	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PS5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8266	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PH5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8267	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8268	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PO5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX

[2068]

WV-8269	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PS5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8270	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PH5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8271	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8272	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	PO5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8273	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8274	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PH5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8275	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8276	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8277	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8278	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PH5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8279	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C *	O XXXXX XXXXX XXXXXXXXX

[2069]

		Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	
WV-8280	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	ORRRRR SSSSS SS RSSRRRR
WV-8323	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	O XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-8324	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	ORRRRR SSSSS SS RSSRRRR
WV-8436	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8437	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmUmG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO XXX
WV-8438	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mG * mG * mC * mA * mU * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXX
WV-8439	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mG * mG * mC * mA * mU * mG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-8440	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mGmGmCmAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8441	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mGmGmCmAmUmG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO XXX
WV-8442	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA *	XX OXOX OXOX OXO

[2070]

		mGmA * mAmA * mG * mG * mC * mA * mU * T * mU	XXXXXXX
WV-8443	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mG * mG * mC * mA * mU * mG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-8558	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo	OR OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-8559	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * SAeo	OR OOOR SSSSS SSR SSSSS S
WV-8560	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OR OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-8561	CCACTGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	OR OOOR SSSSS SSR SSSSS S
WV-8562	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8563	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * SAeo	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8564	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8565	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S

[2071]

WV-8566	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS RSS RSS OOOS
WV-8567	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8596	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8597	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS R SSSSS SSSS
WV-8598	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8599	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS R SSSSS OOOS
WV-8600	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8601	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8602	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	S OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8603	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * OOOS	S OOO SSSSS RSS RSS

[2072]

		SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	
WV-8604	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8605	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8606	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS R SSSSS SSSS
WV-8607	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8608	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOO SSSSS R SSSSS OOOS
WV-8609	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8620	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8621	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8622	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS RSS RSS OOOS
WV-8623	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC *	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS

[2073]

		SAeoTeoGeoAeo * SAeo	
WV-8624	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8625	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS R SSSSS SSSS
WV-8626	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8627	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS R SSSSS OOOS
WV-8628	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX
WV-8689	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	OX OOO XXXXX XXXXX
WV-8690	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8697	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8698	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-8699	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

[2074]

WV-8700	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS	
WV-8701	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS	
WV-8807	CUGCUUCAUGCCUUUCUACAGUGG	rC rU rG rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO OOO	
WV-8808	CUGCUUCAUCCCCUUCUACAGUGG	rC rU rG rC rU rU rC rA rU rC rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO	
WV-8843	UGTAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * GeoTeoAeomG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX	
WV-8844	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAGeom5CeoAeo * mG	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX	
WV-8845	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX	
WV-8846	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX	
WV-8847	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAAeoGeom5Ceo * mA	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX	
WV-8848	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX	
WV-8849	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX	
WV-8850	ACTGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX	
WV-8851	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGAeoAeoGeo * mC	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX	
WV-8852	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G	X OOO XXXXX XXXXX	

[2075]

		* G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	XXXXX
WV-8853	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8854	CACTGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8855	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUGeoAeoAeo * mG	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8856	CACTGTAGAAAGGCAUGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8857	CACUGTAGAAAGGCATGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8858	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mATeoGeoAeo * mA	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8859	CCACTGTAGAAAGGCAUGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8860	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-9400	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9401	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9402	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

[2076]

WV-9403	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9404	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9405	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9406	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9407	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9431	TGTAGAAAGGGATGAAGCAG	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9432	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9433	ACTGTAGAAAGGGATGAAGC	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX

[2077]

WV-9434	CACTGTAGAAAGGGATGAAG	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * G * G * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9435	CCACTGTAGAAAGGGATGAA	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9436	TGTAGAAAGGGATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9437	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9438	ACTGTAGAAAGGGATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9439	CACTGTAGAAAGGGATGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9440	CCACTGTAGAAAGGGATGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * AeoTeoGeoAeo * Aeo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9441	UGTAGAAAGGGATGAAGCAG	mU * GeoTeoAeomG * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9442	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9443	ACTGUAGAAAGGGATGAAGC	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * A * G * G * G * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9444	CACTGTAGAAAGGGAUGAAG	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9445	CCACUGTAGAAAGGGAUGAA	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * mA * mU * mG * mA * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9495	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

[2078]

WV-9496	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9497	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9498	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9499	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9500	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9501	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9502	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9550	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L001T * SfG * SmCfC * SmAfC *	OSS OSOS OSOSOSO

[2079]

		SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSSSS SSSS
WV-9551	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9552	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L001T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9553	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9554	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9555	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9556	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9670	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-9671	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG *	OS OOOR SSSSR SSSSS OOOS

[2080]

		SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	
WV-9672	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS R SSSSR OOOS
WV-9859	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSS RSSRSR OOOS
WV-9860	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9861	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSS RSSRSR SSSS
WV-9862	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-9866	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9867	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9868	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9869	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA	OS OOOR SSSS RSSR SSSSS S

[2081]

		* SmA * SmG * SmC * SmA	
WV-9870	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-9883	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9884	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9889	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOOR SSSS RSSRSR OOOS
WV-9890	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-9891	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9892	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-9893	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-9894	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9895	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * S	S OOOR SSSS RSSRSR

[2082]

		SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	SSSS
WV-9896	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-10247	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSS RSSRSR OOOS
WV-10248	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-10249	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-10250	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-10251	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-10252	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-10253	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSS RSSRSR SSSS
WV-10254	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-10320	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC *	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX

[2083]

		mC * TGaNC6T * mU	
WV-10321	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10322	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10323	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10324	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10325	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10326	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10327	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10432	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10433	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG *	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

[2084]

		SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	
WV-10434	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10435	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-11957	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11958	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-11959	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	S OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11960	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	S OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-11961	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11962	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12070	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5ptzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

[2085]

		* SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	
WV-12071	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzpodT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12072	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5mvpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12073	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5pacetdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12098	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	OS OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12099	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OS OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S
WV-12100	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	S OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12101	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	S OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S
WV-12102	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	OS OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12103	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG *	OS OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S

[2086]

		SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	
WV-12104	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	OX OOOOO XXXXX XXXXXX OOOOO X
WV-12105	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	OX OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXXX
WV-12106	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	X OOOOO XXXXX XXXXXX OOOOO X
WV-12107	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	X OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXXX
WV-12108	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	OX OOOOO XXXXX XXXXXX OOOOO X
WV-12109	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	OX OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXXX
WV-12115	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12116	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCn001fC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSnXS OSOS OSOSO SSSSS SSSS
WV-12117	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAn001fC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSOSnXS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12118	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUn001fG *	SS OSOSnXS OSOSO

[2087]

		SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSSSS SSSS
WV-12119	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUn001fA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOSOSnXSOSO SSSSS SSSS
WV-12120	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGn001fA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSnXSO SSSSS SSSS
WV-12121	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAn001fA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSOSnX SSSSS SSSS
WV-12122	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCn001fC * SmAn001fC * SmUn001fG * SmUn001fA * SmGn001fA * SmAn001fA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSnXSnXSnXSnXSnXSnX SSSSS SSSS
WV-12254	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5ptzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12255	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzpodT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12256	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5mvpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12257	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5pacetdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12420	CCUGCUUCAUGCCUUUCUACAGUG	rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO

[2088]

WV-12421	CCUGCUUCAUCCCCUUCUACAGUG	rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rC rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-12573	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Stbclc6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12574	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Sbbclc6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12874	CUUCAUGCCUUUCUACAGUGGCCU	rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-12875	CUUCAUCCCCUUCUACAGUGGCCU	rC rU rU rC rA rU rC rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO

WV-9261	GCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	L009 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9262	TCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	T * L009 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9263	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * L009fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9264	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCL009 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9265	TGCCCUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L009fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9266	TGCCAUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL009 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9267	TGCCACGUAGAA	T * fG * mCfC * mAfC * L009fG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOX

[2089]

	AGGCAUGATU	mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXOOOOOOXX
WV-9268	TGCCACUUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL009 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9269	TGCCACUGAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L009fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9270	TGCCACUGUGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL009 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9271	TGCCACUGUAAAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L009fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9272	TGCCACUGUAGAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL009 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9273	GCCACUGUAGAA AGGCAUGATU	L010 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9274	TCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	T * L010 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9275	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * L010fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9276	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCL010 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9277	TGCCCUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L010fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9278	TGCCAUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL010 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9279	TGCCACGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * L010fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9280	TGCCACUUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL010 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9281	TGCCACUGAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L010fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX

[2090]

WV-9282	TGCCACUGUGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL010 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9283	TGCCACUGUAAAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L010fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9284	TGCCACUGUAGAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL010 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOX OXOOOOOOXX

WV-13443	TGCCACUGUAGAA AGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * Stbclc6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13555	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13556	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13557	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13558	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-13559	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-13560	CACTGTAGAAAGG	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA *	OSOOOOORSSSS

[2091]

	CATGAAGCAGG	SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	RSSSSRSSSSSS
WV-13561	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13562	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSSSR SSSSRSSSSSS
WV-13563	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSSS RSSSSSSSSSS
WV-13564	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSSSSSS
WV-13565	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSS RSSSSRSSSSSS
WV-13566	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSS RSSSSRSSSSSS
WV-13567	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	ROOOOORSSSSR SSSSRSSSSSS
WV-13568	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	ROOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-13569	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSSR SSSSSSSSSSS

[2092]

WV-13588	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13589	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13590	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13591	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13592	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOS OSOSSSSSSSSS
WV-13593	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS

WV-13668	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13669	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13670	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13671	ACTGTAGAAAGG	Mod001L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG *	OROOOORSSSS

[2093]

	CATGAAGCAG	RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		RSSSSSSSSS
WV-13672	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OSOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13673	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13674	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13675	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13676	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OROOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13677	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		OSOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13678	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		SOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13679	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		SOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13680	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		ROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13681	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		ROOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13682	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG		SOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13800	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA		OROOORSSSSR SSSSRSSSS
WV-13801	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA		OROOORSSSS RSSSSRSSSS
WV-13802	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA		ROOORSSSS RSSSSRSSSS

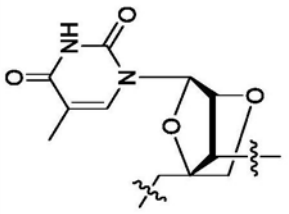
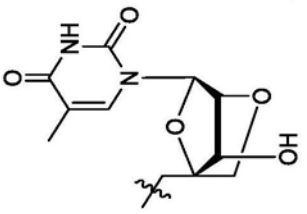
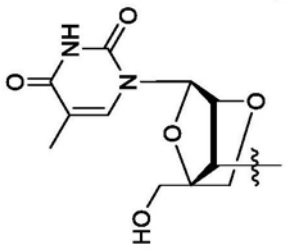
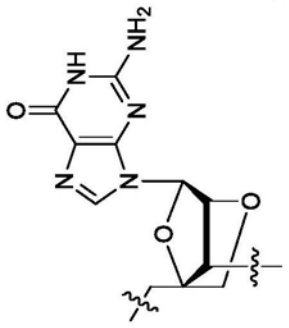
[2094]

WV-14090	GCUUCAUGCCUU UCUACAGUGGCCU	rGrCrUrUrUrCrArUrGrCrCrUrUrUrUrC rUrArCrArGrUrGrGrCrCrU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-14091	GCUUCAUCCCCUU CU ACAGUGGCCU	rGrCrUrUrUrCrArUrCrCrCrCrUrUrC rUrArCrArGrUrGrGrCrCrU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-14102	TGCCACUGUAGAA A GGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Saamc6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-14103	TGCCACUGUAGAA A GGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Spac6dT * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-14336	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS
WV-14337	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS
WV-14338	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS
WV-14339	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS
WV-14340	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS
WV-14341	TGCCACUGUAGAA A GGCAUTU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSS

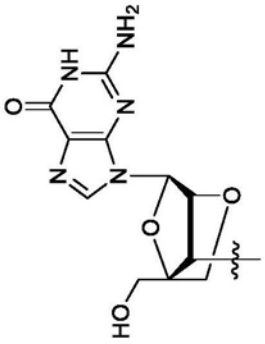
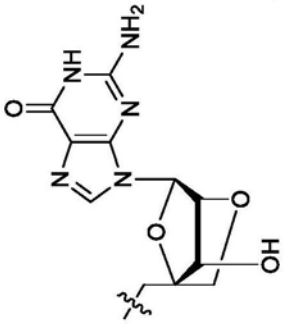
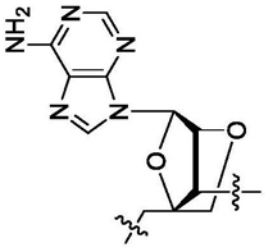
本公开指出，由于序列的长度，一些序列被分成多行；但是，这些序列与表 1A 中的所有寡核苷酸一样都是单链的(除非另外指出)。

表中列出的部分和修饰(或用于构建包含这些部分或修饰的寡核苷酸的化合物：

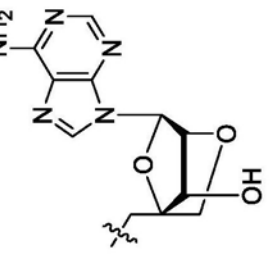
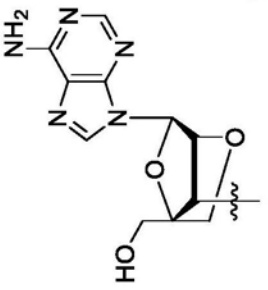
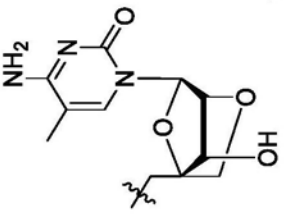
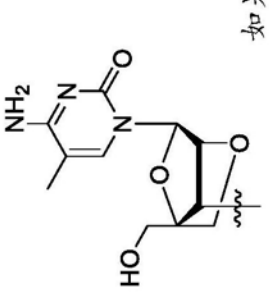
[2095]

IT	 如果位于 5'-末端基团和/或核苷酸间连接之间(例如，在 WV-3819 中)；   如果位于 5'-末端且没有 5'-末端基团(例如，在 WV-3818 中)；如果位于 3'-末端(例如，在 WV-7821 中)。
IG	 如果位于 5'-末端基团和/或核苷酸间连接之间(例如，在 WV-6689 中)；

[2096]

	如果位于 5'-末端且没有 5'-末端基团(例如，在 WV-6711 中)：  如果位于 3'-末端(例如，在 WV-7827 中)。 
IA	如果位于 5'-末端基团和/或核苷酸间连接之间(例如，在 WV-6692 中)： 

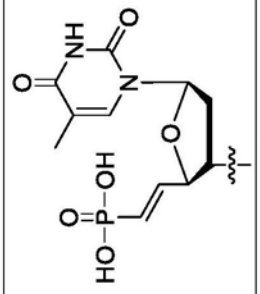
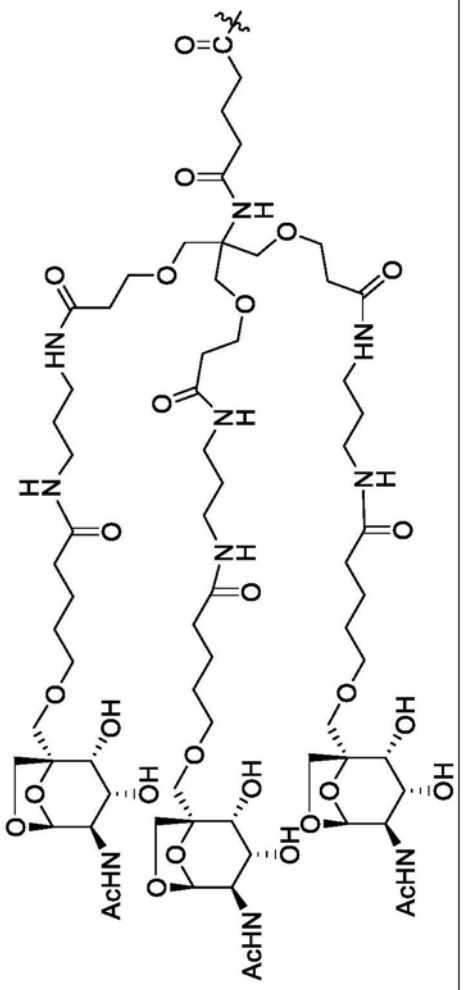
[2097]

	 如果位于 5'-末端且没有 5'-末端基团(例如，在 WV-6710 中)；如果位于 3'-末端(例如，在 WV-7817 中)。
lm5C	 如果位于 5'-末端基团和/或核苷酸间连接之间(例如，在 WV-6690 中)；  如果位于 5'-末端且没有 5'-末端基团(例如，在 WV-7817 中)；  如果位于 3'-末端(例如，在 WV-7818 中)。

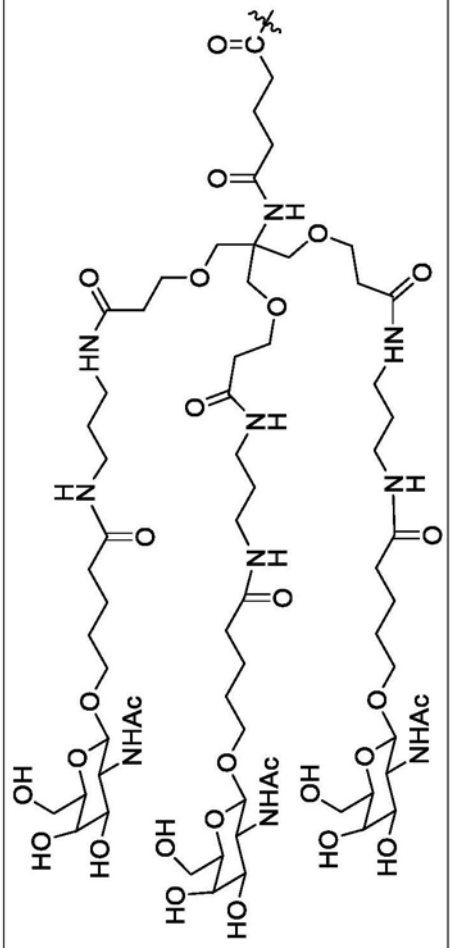
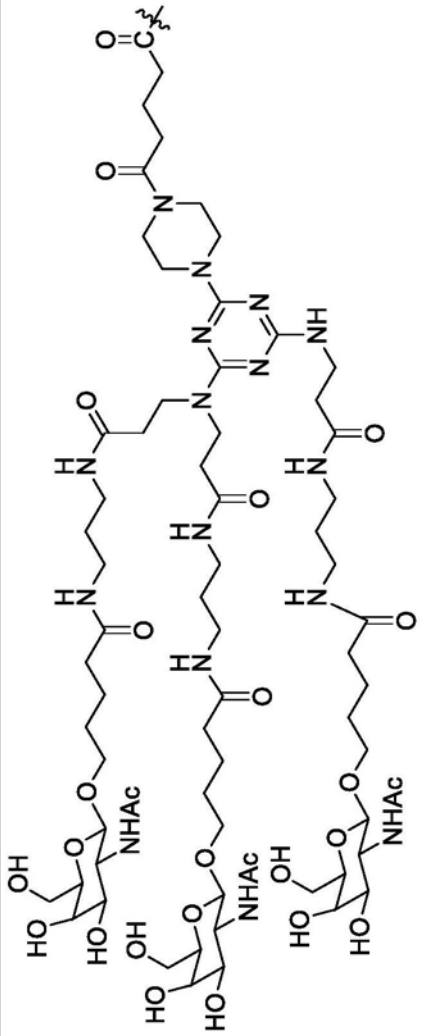
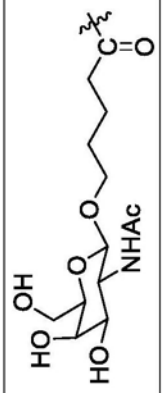
[2098]

MeOT	
Mod001	
Mod022	$CH_3CH_2CH_2$-；通过磷酸酯键联(O 或 PO)或硫代磷酸酯键联(*如果硫代磷酸酯不是手性控制的；如果是手性控制的且具有 Sp 构型，则也可以是 Sp；如果是手性控制的且具有 Rp 构型，则也可以是 Rp)连接到寡核苷酸链的 5'-末端，如图所示。
PH	
Mod023	通过磷酸酯键联(O 或 PO)或硫代磷酸酯键联(*如果硫代磷酸酯不是手性控制的；如果是手性控制的且具有 Sp 构型，则也可以是 Sp；如果是手性控制的且具有 Rp 构型，则也可以是 Rp)连接到寡核苷酸链的 5'-末端，如图所示。

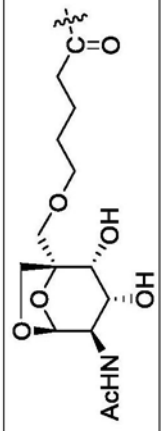
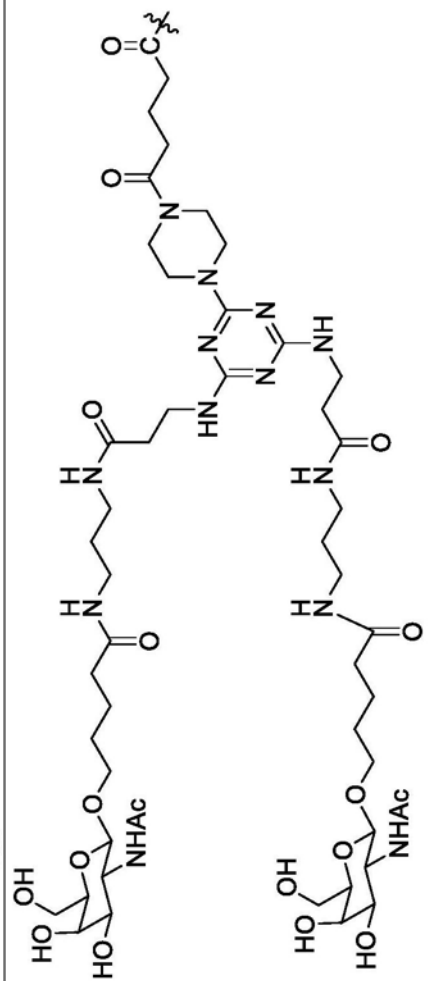
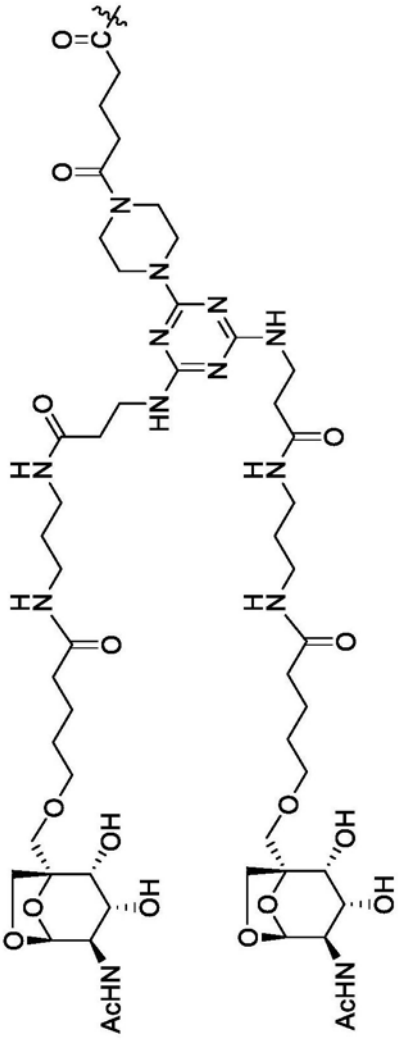
[2099]

VPT	
Mod034	

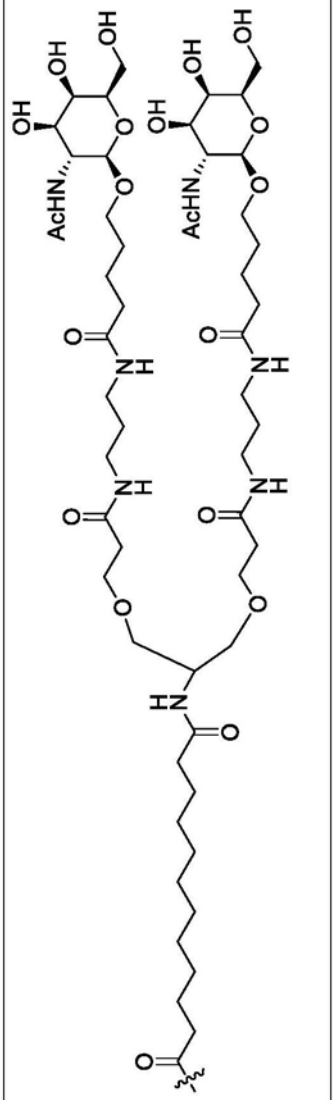
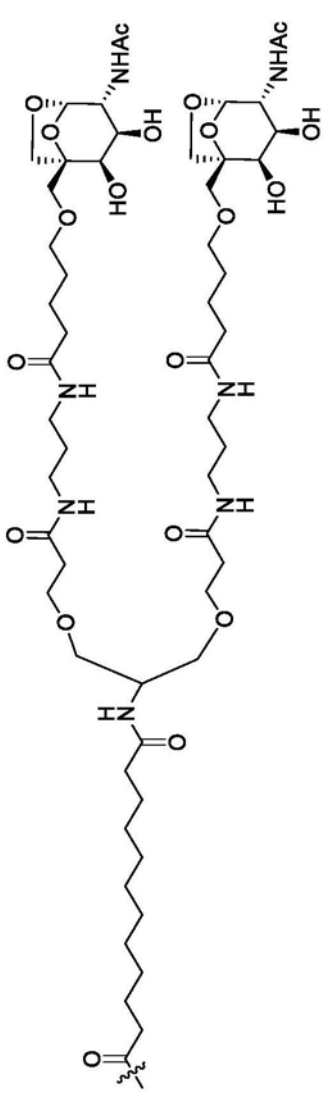
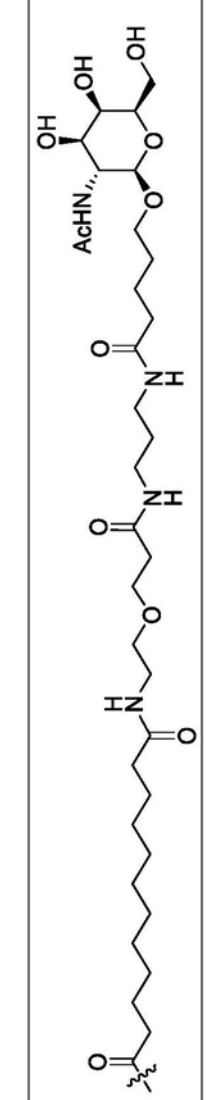
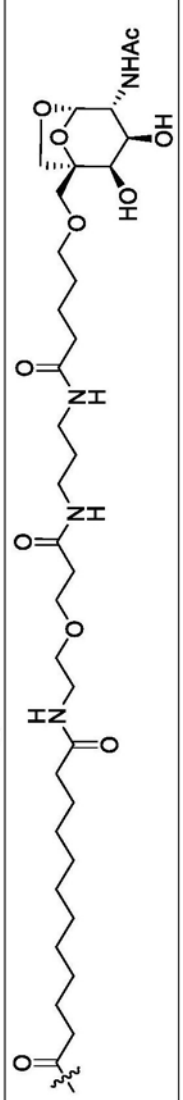
[2100]

Mod035	
Mod036	
Mod038	

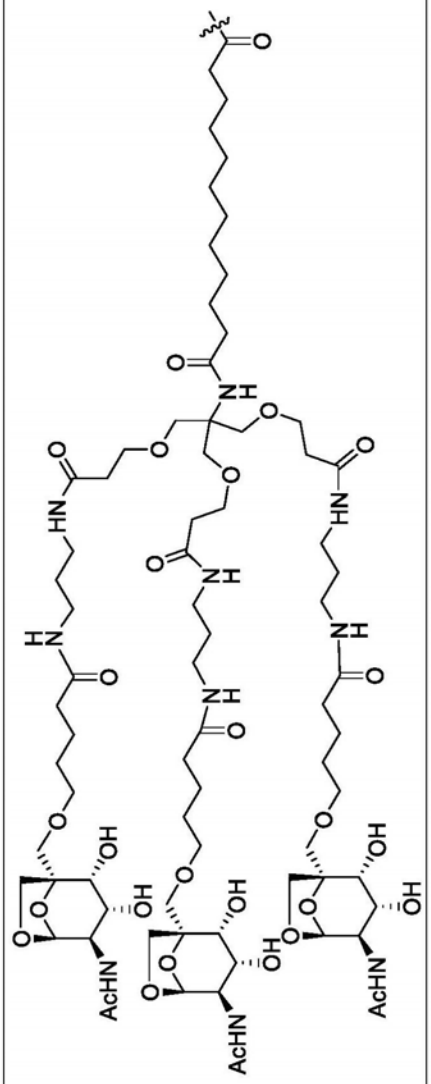
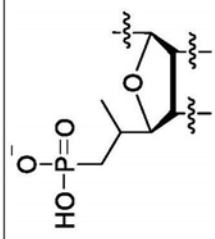
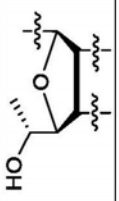
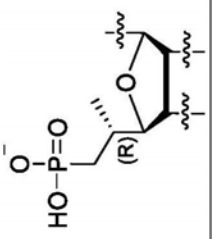
[2101]

Mod039	
Mod040	
Mod041	

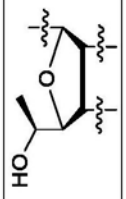
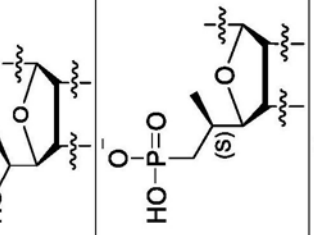
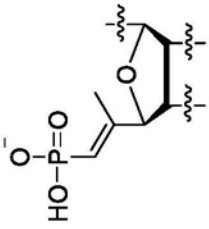
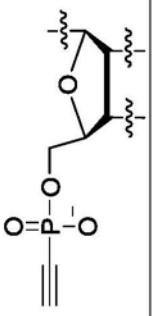
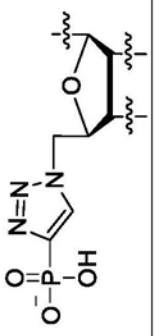
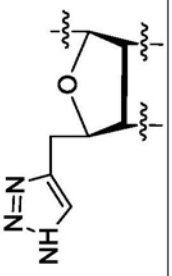
[2102]

Mod079	
Mod080	
Mod081	
Mod082	

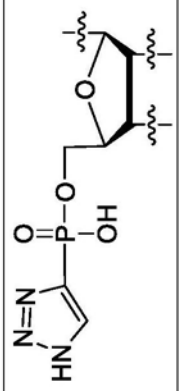
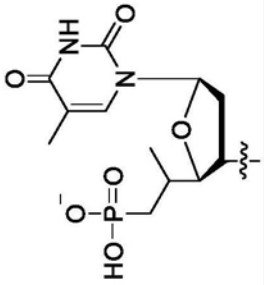
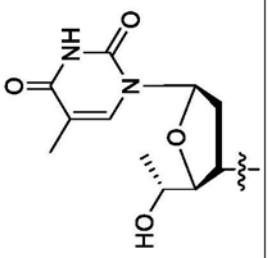
[2103]

Mod083	
5mp	
5MR	
5mrp	

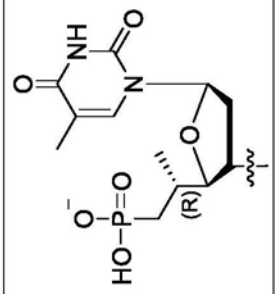
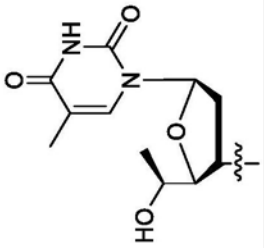
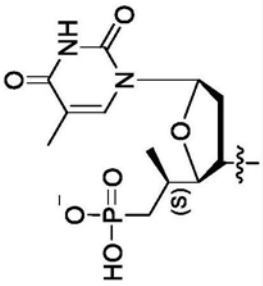
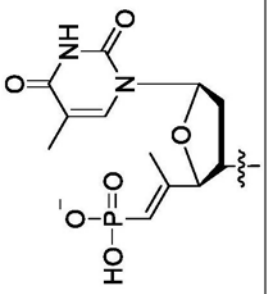
[2104]

5MS	
5msp	
5mvp	
5pacet	
5ptz	
5tz	

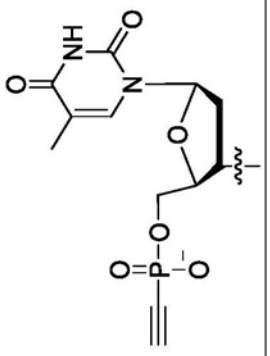
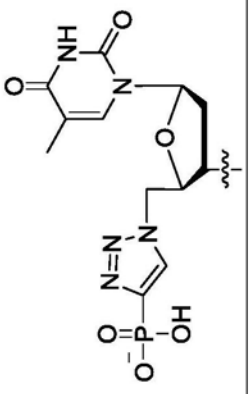
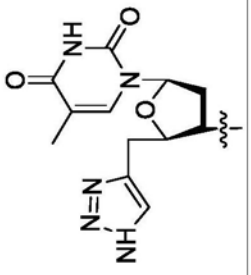
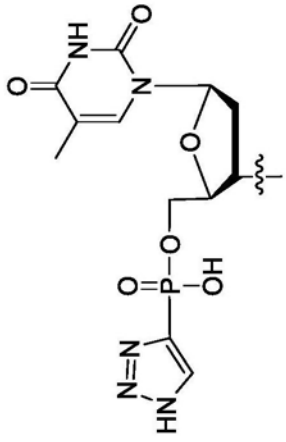
[2105]

5tzpo	
5mpdT	
5MRdT	

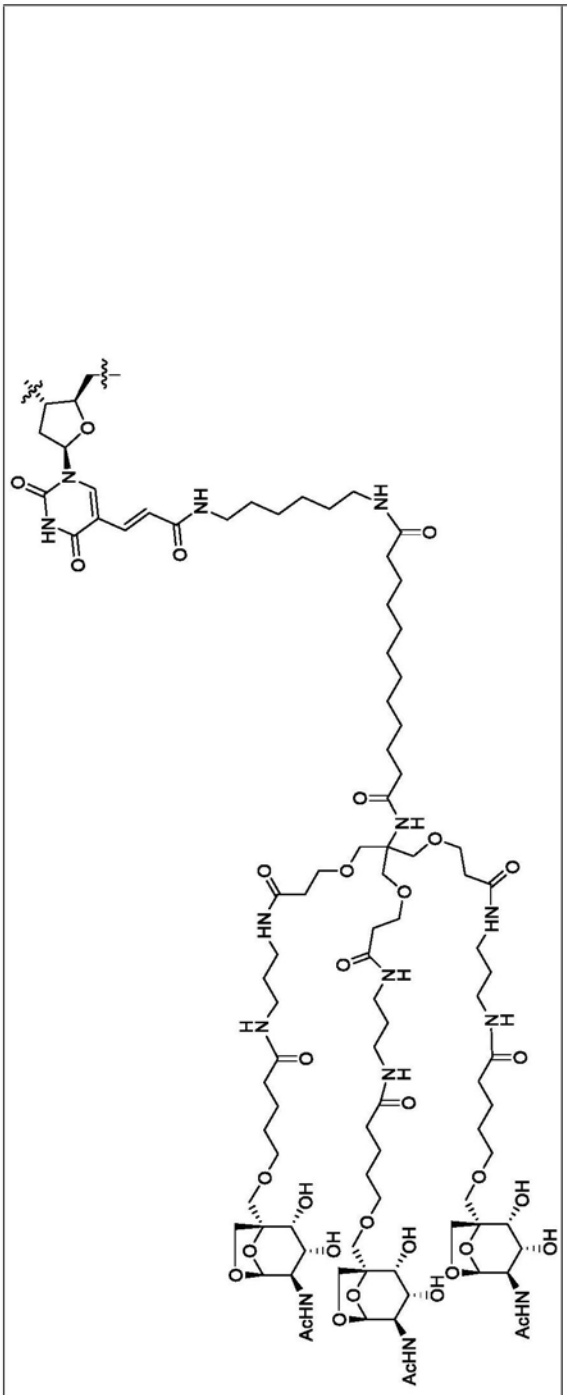
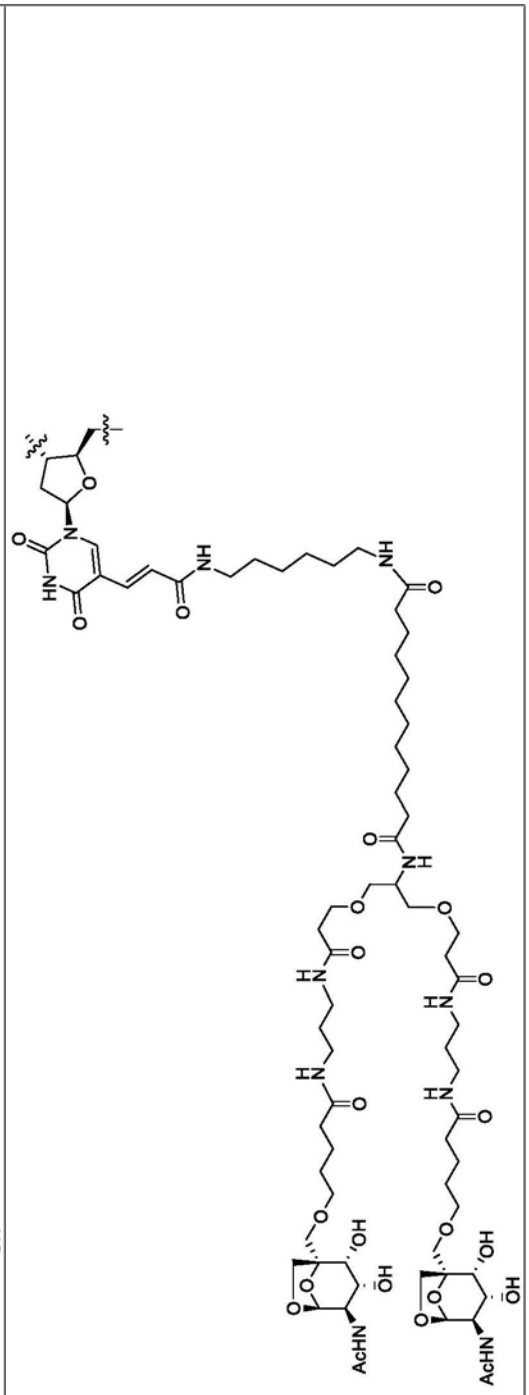
[2106]

5mrpdT	
5MSdT	
5mspdT	
5mvpdT	

[2107]

5pacetdT	
5ptzdT	
5tzdT	
5tzpodT	

[2108]

tbclc6T	
bbclc6T	

[2109]

L009	-$CH_2CH_2CH_2$-。如果 L009 存在于不具有 Mod 的寡核苷酸的 5'-末端，L009 通过所示的键联（例如，在 WV-9261 中，通过立体无规硫代磷酸酯键联(“*”))将一端连接到-OH，而另一端连接到寡核苷酸链的 5'-碳。

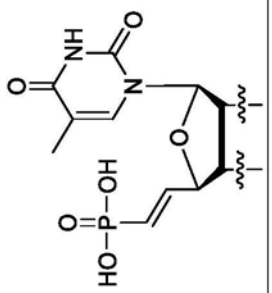
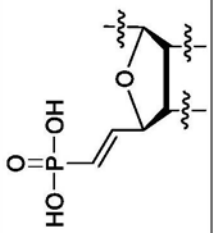
在一些实施方案中，接头，例如 L009、L010 等，可以代替糖，并且在任一端键合到核苷酸间键联。例如：

WV-9266 包含...* mAL009 * mUfG * ...，其从 5'到 3'表示：硫代磷酸酯(*)，与碱基(A)连接的 2'-OMe 糖(m)，磷酸二酯键联(未示出)，L009 接头(L009)，硫代磷酸酯(*)，与 U 碱基连接的 2'-OMe 糖(mU)，磷酸二酯键联(未示出)，与 G 碱基(G)连接的 2'-F 糖(f)和硫代磷酸酯。

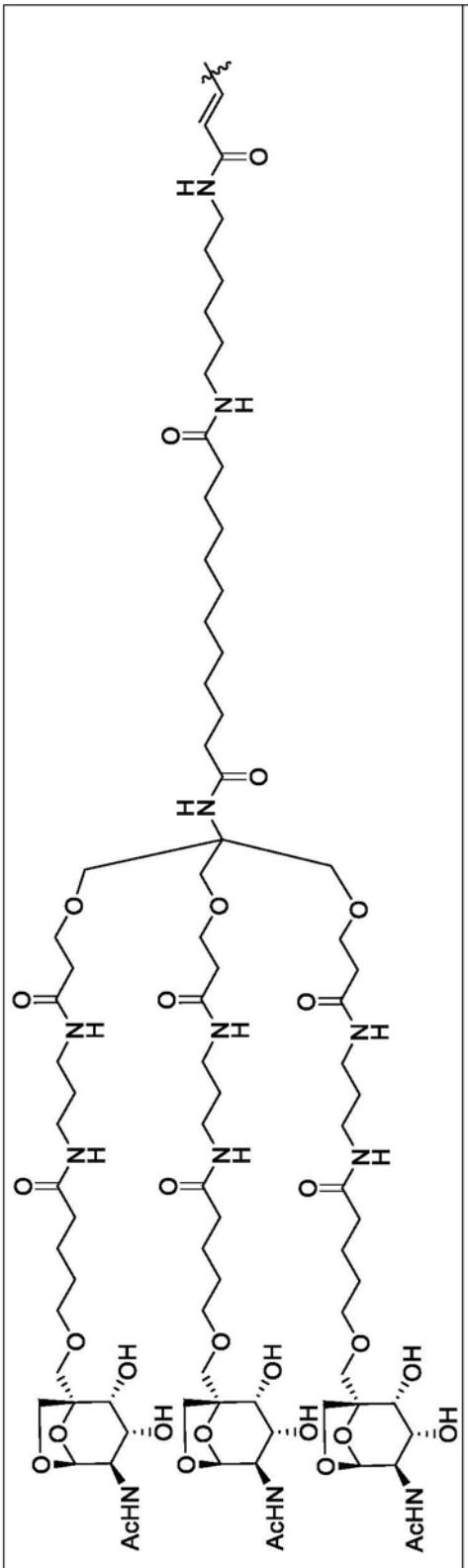
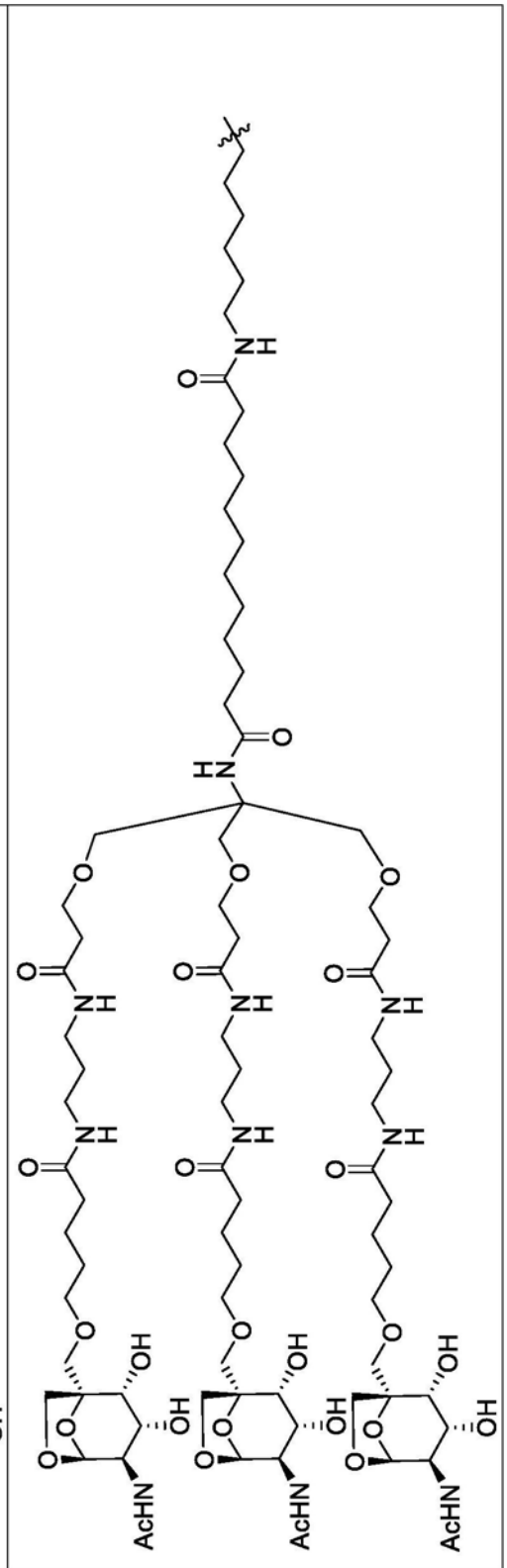
WV-9267 包含...* mAfC * L009fG * ...，其从 5'到 3'表示：硫代磷酸酯(*)，与碱基(A)连接的 2'-OMe 糖(m)，磷酸二酯(未示出)，与碱基(C)连接的 2'-F 糖(f)，硫代磷酸酯，L009 接头(L009)，磷酸二酯键联(未示出)，与碱基(G)连接的 2'-F 糖(f)和硫代磷酸酯。

L010	 。L010 的连接方式通常与 DNA 中的连接方式相同(第一糖的 5'-碳通过核苷酸间键联与第二糖的 3'-碳连接，并且第一糖的 3'-碳通过核苷酸间键联与第三糖的 5'-碳连接)。如果 L010 存在于不具有 Mod 的寡核苷酸的 5'-末端，L010 通过所示的键联（例如，在 WV-9250 中，通过立体无规硫代磷酸酯键联(“*”))将 5'-碳连接到-OH，而将 3'-碳连接到寡核苷酸链的 5'-碳。

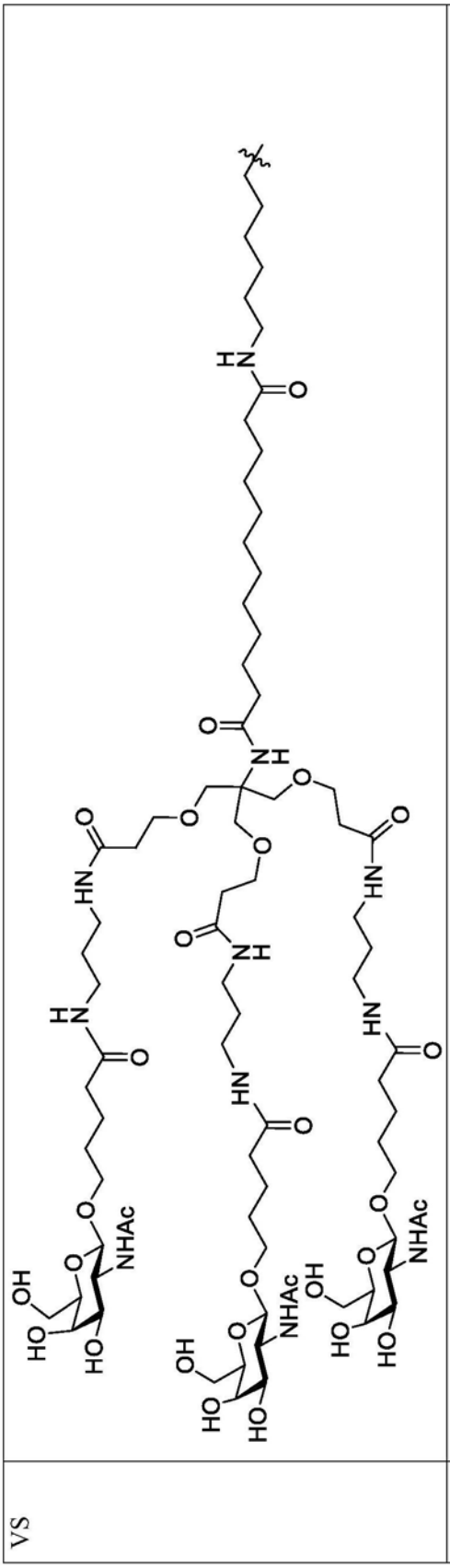
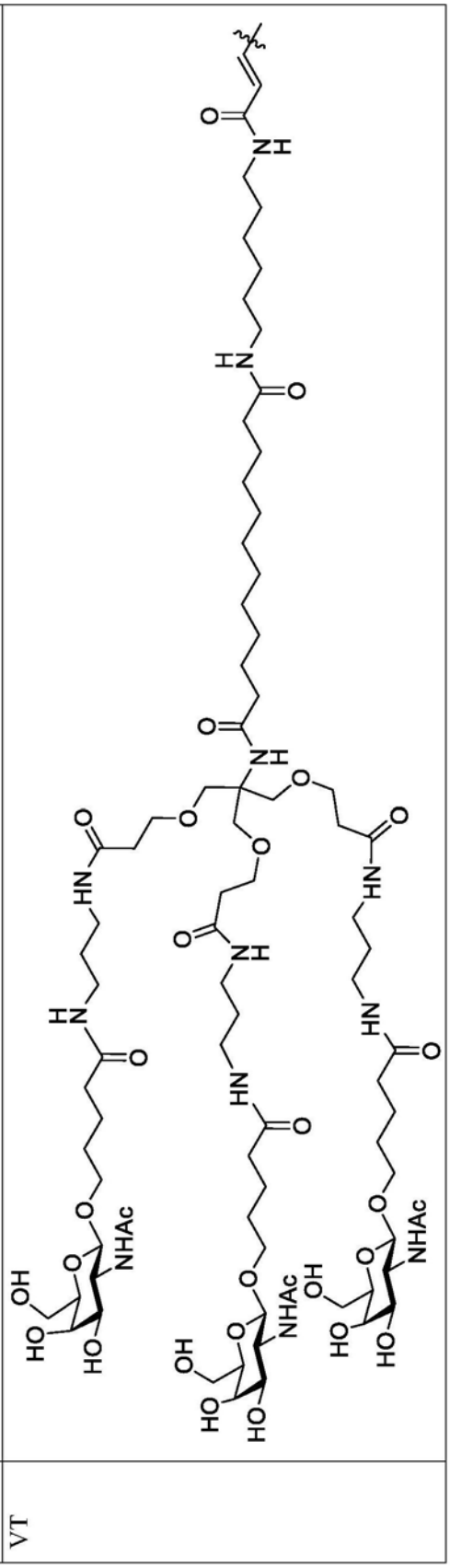
[2110] 在一些实施方案中，L010 可以代替糖，并且 L010 在任一端键合到核苷酸间键联。

n001, nX	
VPT	
VP	

[2111]

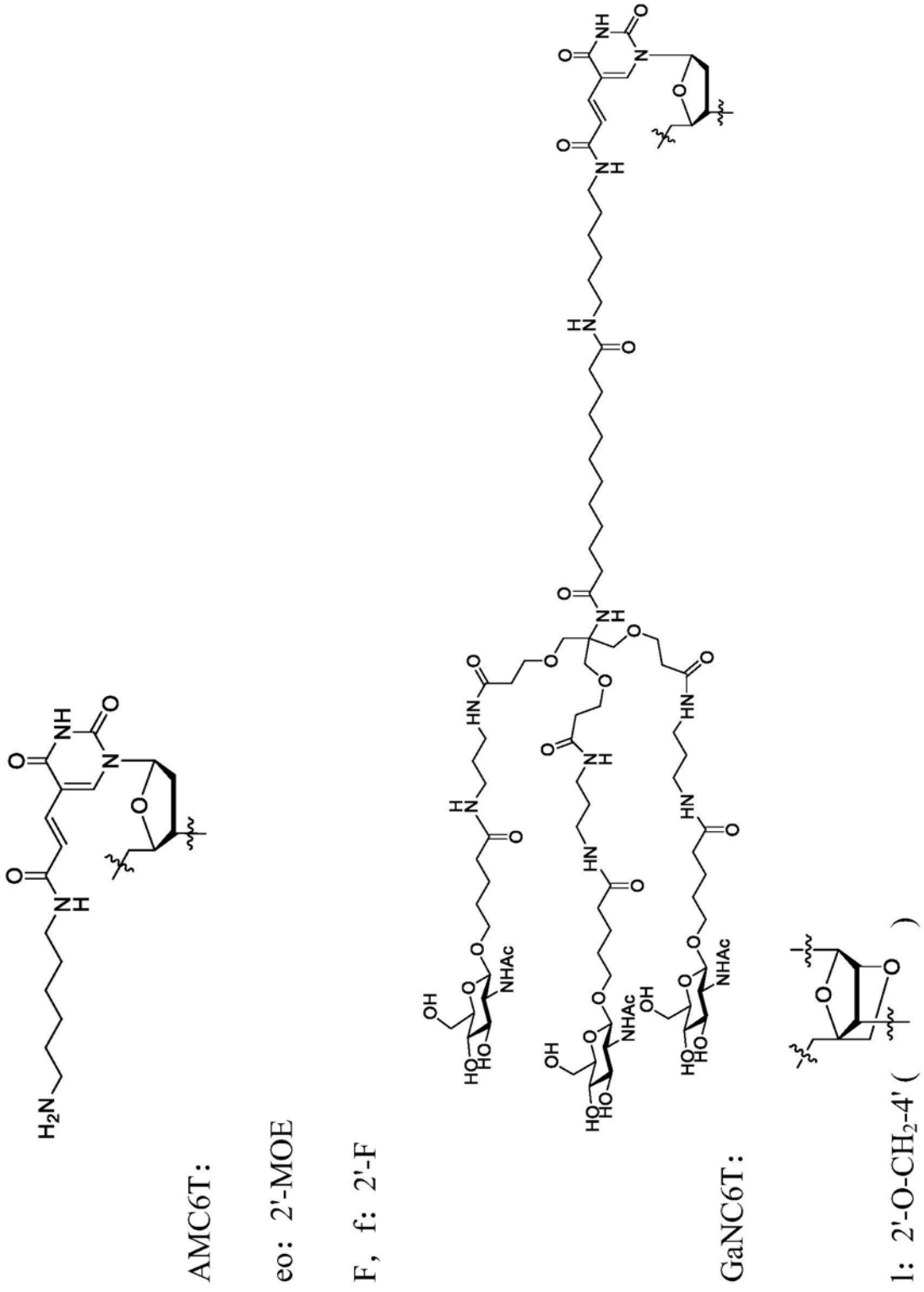
VQ	
VR	

[2112]

VS	
VT	

另外的缩写：

[2113]



[2114]

ImU：

L001：-NH-$(CH_2)_6$-接头(C6 接头，C6 胺接头或 C6 氨基接头)；通过-NH-连接到 Mod (如果有的话) (如果没有 Mod，则连接到-H，例如在 WV-8240 中)，并且通过磷酸酯键联(O 或 PO)或硫代磷酸酯键联(*如果硫代磷酸酯不是手性控制的；如果是手性控制的且具有 Sp 构型，则也可以是 Sp；如果是手性控制的且具有 Rp 构型，则也可以是 Rp)连接到寡核苷酸链的 5'末端(例如在 WV-2406 中)或 3'-末端，如图所示。例如，在 WV-2406 中，L001 通过-NH-连接到 Mod001 (形成酰胺基-C(O)-NH-)并通过磷酸酯键联(**O**XXXXXXXXXXXXXXXX)连接到寡核苷酸链；在 WV-2422 中，L001 未连接到任何 Mod，而是通过-NH-连接到-H，并通过磷酸酯键联(**O**XXXXXXXXXXXXXXXX)连接到寡核苷酸链

L003：接头，通过其氨基连接到 Mod (如果有的话) (如果没有 Mod，则连接到-H，例如在 WV-2426 中)，并且通过磷酸酯键联(O 或 PO)或硫代磷酸酯键联(*如果硫代磷酸酯不是手性控制的；如果是手性控制的且具有 Sp 构型，则也可以是 Sp；如果是手性控制的且具有 Rp 构型，则也可以是 Rp)连接到寡核苷酸链的 5'末端(例如在

[2115]

WV-2407 中)或 3'-末端(例如在 WV-8070 中)，如图所示。例如，在 WV-2407 中，L003 通过其氨基(形成酰胺基) 连接到 Mod001，并通过磷酸酯键联(**O**XXXXXXXXXXXXXXXX)连接到寡核苷酸链的 5'-末端；在 WV-2426 中，L001 未连接到任何 Mod，而是通过-NH-连接到-H，并且通过磷酸酯键联(**O**XXXXXXXXXXXXXXXXXX)连接到寡核苷酸链；在 WV-8070 中，L003 通过其氨基(形成酰胺基)连接到 Mod001，并通过磷酸酯键联(...XXXXXXXXXXXXXXXX**O**)连接到寡核苷酸链的 3'-末端

m：2'-OMe

m5：C 的 5 位上的甲基(核碱基为 5-甲基胞嘧啶)

m5Ceo：5-甲基 2'-甲氧基乙基 C

OMe：2'-OMe

O，PO：磷酸二酯(磷酸酯)；可以是末端基团(通常是“PO”；例如在 WV-4260 中：POT*fC * …)，或者键联，例如，接头与寡核苷酸链之间的键联，核苷酸间键联等。

*，PS：硫代磷酸酯；可以是末端基团(通常是“PS”；例如在 WV-2653 中：PST*fA* …)，或者键联，例如，接头与寡核苷酸链之间的键联，核苷酸间键联等。

[2116] R，Rp：Rp构象的硫代磷酸酯

S，Sp：Sp构象的硫代磷酸酯

X：立体无规硫代磷酸酯

[2117] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含表中所列的一个或更多个部分和/或修饰，例如上述那些(碱基修饰、糖修饰、修饰的核苷酸间键联、接头、5′-末端基团、附加部分(例如，靶向部分、含碳水化合物的部分等)等)，并且任选且独立地包含表例(如，表1A的一部分)中所列的键联/立体化学样式。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含表中的键联/立体化学样式，并且任选且独立地包含表中所列一个或多个部分和/或修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物是表1A中所列的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物是表1A中所列的或本文其他地方所述的单链RNAi剂。在一些实施方案中，证明了所提供的寡核苷酸的示例性性质。

[2118] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有图1所示的任一格式的结构。

[2119] 在一些实施方案中，本公开提供了一种组合物，其包含能够敲低靶基因的单链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构：

[2120] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′

[2121] 或其盐，

[2122] 其中：

[2123] N1至N27各自独立地是核苷；

[2124] PX0至PX13各自独立地具有核苷酸间键联的结构；

[2125] mz至wz独立地是0至10；

[2126] 其中-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-是3′-末端二核苷酸，并且(CAP)$_{zz}$是3′-末端帽，并且yz和zz是0或1。

[2127] 在一些实施方案中，本公开提供了一种组合物，其包含能够敲低靶基因的寡核苷酸，例如单链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构：

[2128] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$-(CAP)$_{zz}$-3′

[2129] 或其盐，

[2130] 其中：

[2131] N1至N27各自独立地是核苷残基；

[2132] PX1至PX26各自独立地是核苷酸间键联；

[2133] PX0是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H；

[2134] L^{PX}具有核苷酸间键联的结构；

[2135] L如本公开所述；

[2136] 当zz是0时，PX27是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H，并且当zz不是0时，PX27是-O-、-L^{PX}-或-L-；

[2137] mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz各自独立地是0至10；

[2138] 其中N26-PX26-N27-PX27是3′-末端二核苷酸；

[2139] CAP是3′-末端帽；

[2140] yz和zz独立地是0或1。

[2141] 在一些实施方案中，yz＝1且zz＝0；或者yz＝0且zz＝1。

[2142] 在一些实施方案中，mz、nz和pz各自是0至10的整数，并且mz+nz+pz的总和是8至20的整数。

[2143] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少15个总碱基。

[2144] 在一些实施方案中，(a)mz、nz或pz中的至少一个是1或更大；并且PX9、PX10或PX11中的至少一个是磷酸二酯；(b)mz、nz或pz中的至少一个是1或更大；并且PX9、PX10或PX11中的至少一个是硫代磷酸酯；(c)N13是无碱基核苷和/或2′修饰的核苷；并且/或者(d)N12是2′-脱氧核苷。

[2145] 在一些实施方案中，敲低靶基因包括降低靶基因或其基因产物的表达、稳定性和/或活性的步骤。

[2146] 在一些实施方案中，敲低靶基因包括降低靶基因mRNA的表达、稳定性和/或活性的步骤。

[2147] 在一些实施方案中，敲低靶基因包括通过RNA干扰来降低靶基因mRNA的表达、稳定性和/或活性的步骤。

[2148] 在一些实施方案中，敲低靶基因包括通过RNA酶H介导的敲低来降低靶基因mRNA的表达、稳定性和/或活性的步骤。

[2149] 在一些实施方案中，敲低靶基因包括通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低来降低靶基因mRNA的表达、稳定性和/或活性的步骤。

[2150] 在一些实施方案中，提供了一种能够指导RNA干扰的单链寡核苷酸，其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构z

[2151] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18\text{-}PX18)_{mz}$-$(N19\text{-}PX19)_{nz}$-$(N20\text{-}PX20)_{pz}$-$(N21\text{-}PX21)_{rz}$-$(N22\text{-}PX22)_{sz}$-$(N23\text{-}PX23)_{tz}$-$(N24\text{-}PX24)_{vz}$-$(N25\text{-}PX25)_{wz}$-$(N26\text{-}PX26\text{-}N27\text{-}PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′

[2152] 其中：所述寡核苷酸包含多个核苷(各自独立地由N1至N27中的任一个表示)和多个核苷酸间键联(各自独立地由PX0至PX12中的任一个表示)。在一些实施方案中，核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含3′-末端二核苷

酸(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$,并且不包含3′-末端帽,其中yz＝1且zz＝0。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含3′-末端帽(CAP)$_{zz}$,并且不包含3′-末端二核苷酸(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$,并且yz＝0且zz＝1。

[2153] 在一些实施方案中,PX0至PX13中的任一个可以是核苷酸间键联,其独立地选自:磷酸二酯、硫代磷酸酯和二硫代磷酸酯或者本文所述或本领域已知的任何修饰的核苷酸间键联或其变体。在一些实施方案中,硫代磷酸酯是无规的(其中寡核苷酸组合物包含在此位置的硫代磷酸酯具有Rp和Sp手性的两种寡核苷酸)。在一些实施方案中,硫代磷酸酯是手性控制的(其中寡核苷酸组合物包含寡核苷酸,其中多个或大多数寡核苷酸在此位置的硫代磷酸酯具有Sp手性,或者多个或大多数寡核苷酸在此位置的硫代磷酸酯具有Rp手性)。

[2154] 在一些实施方案中,PX0至PX13中的1个或多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的2个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的3个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的4个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的5个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的6个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的7个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的8个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的9个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的10个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的11个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的12个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的13个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的14个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的15个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的16个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的17个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的18个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的19个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的20个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的21个或更多个是Sp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的2个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的3个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的4个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的5个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的6个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的7个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的8个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的9个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的10个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的11个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的12个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的13个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的14个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的15个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的16个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的17个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的18个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的19个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至PX13中的20个或更多个是Rp硫代磷酸酯。在一些实施方案中,PX0至

PX13中的21个或更多个是Rp硫代磷酸酯。

[2155] 在一些实施方案中,N1至N27各自独立地是核苷。在一些实施方案中,核苷是2′-修饰的核苷或无碱基核苷(其包含糖但缺少核碱基))。

[2156] 在一些实施方案中,N1至N27中的1个或多个是无碱基核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的1个或多个是2′-脱氧核苷(DNA)。N1至N27中的2个或更多个是2′-脱氧核苷(DNA)。在一些实施方案中,N1至N27中的1个或多个是2′-修饰的核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的5个或更多个是2′-修饰的核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的10个或更多个是2′-修饰的核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的15个或更多个是2′-修饰的核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的20个或更多个是2′-修饰的核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的1个或多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的5个或更多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的10个或更多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的15个或更多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的20个或更多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的21个或更多个是2′-F核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的1个或多个是2′-OMe核苷。在一些实施方案中,N1至N27中的10个或更多个是2′-OMe核苷。

[2157] 单链RNAi剂结构5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′的各种实例在本文中公开,例如在表1A以及图和表中公开。这些单链RNAi剂的各种非限制性实例和各种结构元件在下文和本文中描述。这些结构元件包括但不限于5′-末端结构、5′-末端区域、种子区域、靶序列和长度、3′末端区域以及任选的与单链RNAi剂缀合的部分。

[2158] 本公开提出了能够介导单链RNA干扰的寡核苷酸的许多非限制性实例(例如,单链RNAi剂)。实验数据(未示出)表明,各种推定的单链RNAi剂实际上能够介导RNA干扰。在一些实验中,使用了体外Ago-2测定,包括使用RNA测试底物WV-2372(APOC3)。在寡核苷酸WV-1308和WV-2420存在的情况下,不存在代表RNA测试底物的条带,这表明这些寡核苷酸是能够介导RNA干扰的单链RNAi剂。其余泳道是对照:不存在阴性对照ASO WV-2134的底物;不存在阴性对照ASO WV-2134的底物,其不介导RNA干扰;不存在测试寡核苷酸WV-1308的底物;不存在测试寡核苷酸WV-2420的底物;仅底物;无底物,添加了WV-2134;以及无底物,添加了WV-1308。还进行了体外Ago-2测定(数据未示出),所述测定使用APOC3 mRNA作为Hep3B细胞3′RACE测定中的测试底物。在测试寡核苷酸WV-3021的存在下,检测到APOC3 mRNA的切割产物,所述产物对应于mRNA在对应于WV-3021的位置10与11之间的切口的位点处的切割。还检测到人工切割产物。实验数据(未示出)证明双机制寡核苷酸WV-2111能够同时通过RNA酶H和RNA干扰介导敲低。在实验中,若干种寡核苷酸能够介导RNA干扰。RNA测试底物是WV-2372。实验表明,在测试寡核苷酸WV-1308、WV-2114、WV-2386和WV-2387的存在下,RNA测试底物消失,这表明所有这些寡核苷酸都能够充当介导RNA干扰的单链RNAi剂。其余泳道是对照。因此,实验表明寡核苷酸WV-1308、WV-2114、WV-2386和WV-2387均能够介导RNA干扰。因此,实验表明若干种单链RNAi剂(例如WV-1308、WV-2420、WV-3021、WV-2111、WV-2114、WV-2386和WV-2387)能够介导RNA干扰。本公开提出了寡核苷酸的许多非限制性实例,其具有各种序列、格式、修饰、5′-末端区域、种子区域、种子后区域和3′-末端区域中的任一个,并且

能够介导单链RNA干扰(例如,单链RNAi剂)。

[2159] 寡核苷酸的格式

[2160] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可具有本文所述或本领域已知的任何格式或其部分或其结构元件。

[2161] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。

[2162] 在一些实施方案中,能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸可以具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。

[2163] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。

[2164] 在一些实施方案中,能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸(ssRNAi剂或ssRNAi)由以下结构表示:

[2165] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18-PX18)_{mz}$-$(N19-PX19)_{nz}$-$(N20-PX20)_{pz}$-$(N21-PX21)_{rz}$-$(N22-PX22)_{sz}$-$(N23-PX23)_{tz}$-$(N24-PX24)_{vz}$-$(N25-PX25)_{wz}$-$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′。

[2166] 在一些实施方案中,ssRNAi具有图1所示的格式。

[2167] 格式1的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-4270。

[2168] 格式2的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-4271和WV-3122。

[2169] 格式3的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2696。

[2170] 格式4的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2716。

[2171] 格式5的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2717。

[2172] 格式6的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2146。

[2173] 格式7的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2155。

[2174] 格式8的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1831。

[2175] 格式9的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2110。

[2176] 格式10的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2112。

[2177] 格式11的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1275。

[2178] 格式12的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1307。

[2179] 格式13的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1830。

[2180] 格式14的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1829。

[2181] 格式15的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-1277。

[2182] 格式16的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2721。

[2183] 格式17的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-4010。

[2184] 格式18的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-4011和WV-4017。

[2185] 格式19的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5301。

[2186] 格式20的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2712。

[2187] 格式21的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2713。

[2188] 格式22的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-3068。

[2189] 格式23的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-3245和WV-3248。

[2190] 格式24的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-3249。

[2191] 格式25的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-3532。

[2192] 格式26的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2652。

[2193] 格式27的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2653。

[2194] 格式28的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2654。

[2195] 格式29的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6766。

[2196] 格式30的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2157、WV-2113和WV-2149。

[2197] 格式31的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2148和WV-2156。

[2198] 格式32的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-3069。

[2199] 格式33的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2818。

[2200] 格式34的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5297。

[2201] 格式35的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5292和WV-5293。

[2202] 格式36的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5288和WV-5289。

[2203] 格式38的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6035。

[2204] 格式39的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5298和WV-5299。

[2205] 格式40的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5294和WV-5295。

[2206] 格式41的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6439和WV-7542。

[2207] 格式42的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6765和WV-6763。

[2208] 格式43的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6731。

[2209] 格式44的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6458。

[2210] 格式45的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6459。

[2211] 格式46的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6460。

[2212] 格式47的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6461。

[2213] 格式48的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6462。

[2214] 格式49的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6463。

[2215] 格式50的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6464。

[2216] 格式51的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6465。

[2217] 格式52的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6466。

[2218] 格式53的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6467。

[2219] 格式54的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6468。

[2220] 格式55的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6469。

[2221] 格式56的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6470。

[2222] 格式57的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6496。

[2223] 格式58的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6497。

[2224] 格式59的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6498。

[2225] 格式60的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6499。

[2226] 格式61的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6500。

[2227] 格式62的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6501。

[2228] 格式63的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6502。

[2229] 格式64的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6503。

[2230] 格式65的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7521和WV-7522。

[2231] 格式66的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7523和WV-7524。

[2232] 格式67的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7525。

[2233] 格式68的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7526。

[2234] 格式69的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7527和WV-7528。

[2235] 格式70的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7540和WV-7543。

[2236] 格式71的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7544。

[2237] 格式72的ssRNAi的非限制性实例包括WV-6432。

[2238] 格式73的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6433。

[2239] 格式74的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6434。

[2240] 格式75的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6435。

[2241] 格式76的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6436。

[2242] 格式77的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6437。

[2243] 格式78的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6438。

[2244] 格式79的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7635、WV-7636、WV-7643和WV-7644。

[2245] 格式80的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7637、WV-7638、WV-7645和WV-7646。

[2246] 格式81的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7639、WV-7640、WV-7647和WV-7648。

[2247] 格式82的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7641、WV-7642、WV-7649和WV-7650。

[2248] 在格式79至82的一些中,5′-Me可以是5′-(R)-Me或5′-(S)-Me。

[2249] 格式83的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-5300。

[2250] 格式84的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6416。

[2251] 格式85的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6417。

[2252] 格式86的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6418。

[2253] 格式87的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6426。

[2254] 格式88的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6427。

[2255] 格式89的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6428。

[2256] 格式90的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-4949。

[2257] 格式91的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-6035。

[2258] 格式92的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2718。

[2259] 格式93的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2719。

[2260] 格式94的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2714。

[2261] 格式95的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2715。

[2262] 格式96的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2386。

[2263] 格式97的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2655。

[2264] 格式98的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2656。

[2265] 格式99的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2657。

[2266] 格式100的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2658。

[2267] 格式101的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2111。

[2268] 格式102的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2153。

[2269] 格式103的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-2819。

[2270] 格式104的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7302。

[2271] 格式105的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7303。

[2272] 格式106的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7304。

[2273] 格式107的ssRNAi的非限制性实例包括:WV-7305。

[2274] 各种ssRNAi格式的另外的非限制性实例由本文所述的各种单链RNAi剂来体现。

[2275] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何5′-末端代表的5′-末端。

[2276] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何5′-末端结构或5′-末端区域代表的5′-末端结构或5′-末端区域。

[2277] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何5′-核苷酸代表的5′-核苷酸。

[2278] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何5′-核苷代表的5′-核苷。

[2279] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子区域代表的种子区域。

[2280] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域代表的种子后区域。

[2281] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域或其组分代表的种子后区域或其组分。

[2282] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何3′-末端二核苷酸代表的3′-末端二核苷酸。

[2283] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子区域的核苷酸间键联样式代表的核苷酸间键联样式的种子区域。

[2284] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域的核苷酸间键联样式代表的核苷酸间键联样式的种子后区域。

[2285] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域或其组分的核苷酸间键联样式代表的核苷酸间键联样式的种子后区域或其组分。

[2286] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何3′-末端二核苷酸的核苷酸间键联样式代表的核苷酸间键联样式的3′-末端二核苷酸。

[2287] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子区域的化学修饰样式代表的化学修饰样式的种子区域。

[2288] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域的化学修饰样式代表的化学修饰样式的种子后区域。

[2289] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何种子后区域或其组分的化学修饰样式代表的化学修饰样式的种子后区域或其组分。

[2290] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含具有由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何3′-末端二核苷酸的化学修饰样式代表的化学修饰样式的3′-末端二核苷酸。

[2291] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的任何单链RNAi格式或者本文所述的任何单链RNAi剂或单链RNAi格式的任何化学修饰代表的化学修饰。

[2292] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的或本文所述的任何单链RNAi格式的任何化学修饰代表的化学修饰，其中所述化学修饰是包含磷酸酯、接头或靶向部分的部分的缀合。

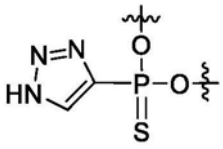
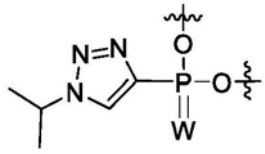
[2293] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含由图1中描绘的或本文所述的任何单链RNAi格式的任何化学修饰代表的化学修饰，其中所述化学修饰是包含磷酸酯、接头或靶向部分的部分的缀合，其中所述靶向部分包括GalNAc部分。在一些实施方案中，GalNAc是受保护的或去保护的GalNAc。

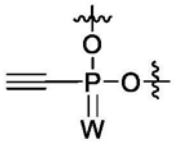
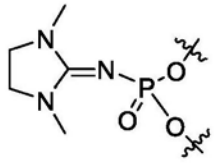
[2294] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖、碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；GC含量；长GC延伸；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或

本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[2295] 在一些实施方案中,寡核苷酸能够降低靶基因和/或其基因产物的表达、活性和/或水平,并具有本文所述的任何寡核苷酸的格式。在一些实施方案中,寡核苷酸能够通过RNA酶H介导的机制或与翻译的空间位阻有关的机制来降低靶基因和/或其基因产物的表达、活性和/或水平,并具有本文所述的任何寡核苷酸的格式。在一些实施方案中,寡核苷酸能够通过RNA酶H介导的机制或与翻译的空间位阻有关的机制来降低靶基因和/或其基因产物的表达、活性和/或水平,并具有非对称格式。在一些实施方案中,具有不对称格式的寡核苷酸包含第一翼、核心和第二翼,其中所述核心包含5个或更多个连续的2′-脱氧核苷酸的区域,所述区域可以与靶mRNA退火并形成RNA酶H识别的结构,并且其中所述第一翼和第二翼的结构不同。在一些实施方案中,所述第一翼和第二翼在其2′-修饰和/或核苷酸间键联或者核苷酸间键联的立体化学模式方面不同。

[2296] 在一些实施方案中,寡核苷酸能够降低靶基因和/或其基因产物的表达、活性和/或水平,包含中性核苷酸间键联(例如,中性主链)。

[2297] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含中性主链。在一些实施方案中,寡核苷酸包含核苷酸间键联,所述核苷酸间键联是三唑、中性三唑或炔。在一些实施方案中,核酸(包括但不限于寡核苷酸)包含核苷酸间键联,所述核苷酸间键联包含三唑、中性三唑或炔,其中所述核苷酸间键联是立体控制的并且呈Rp或Sp构型。在一些实施方案中包含三唑的核苷酸间键联具有下式:  在一些实施方案中包含中性三唑的核苷酸间键联具有下式:  。

[2298] 其中W是O或S。在一些实施方案中,包含炔的核苷酸间键联具有下式:  其中W是O或S。在一些实施方案中,核苷酸间键联包含环状胍。在一些实施方案中,核苷酸间键联包含环状胍部分并且具有以下结构:  在一些实施方案中,包含环状胍的中性核苷酸间键联或核苷酸间键联是立体化学控制的。在一些实施方案中,中性核苷酸间键联改善了寡核苷酸的活性、递送和/或稳定性和/或寡核苷酸进行内体逃逸的能力。

[2299] 寡核苷酸的长度

[2300] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基

因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以具有任何长度，其中寡核苷酸的长度使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2301] 在一些实施方案中，寡核苷酸的长度使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2302] 在一些实施方案中，RNAi剂的长度使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。在一些实施方案中，RNAi剂包含足够数量具有足够同一性的核碱基以识别靶转录物。在一些实施方案中，RNAi剂还具有适用于介导RNAi干扰的长度。

[2303] 序列的靶部分将至少足够长，以用作iRNA指导的在所述部分处或附近的切割的底物。例如，靶序列的长度通常是约9-36个核苷酸(“nt”)，例如长度是约15-30个核苷酸，包括其间的所有子范围。

[2304] 作为非限制性实例，靶序列可以是约15-30nt、约15-26nt、约15-23nt、约15-22nt、约15-21nt、约15-20nt、约15-19nt、约15-18nt、约15-17nt、约18-30nt、约18-26nt、约18-23nt、约18-22nt、约18-21nt、约18-20nt、约19-30nt、约19-26nt、约19-23nt、约19-22nt、约19-21nt、约19-20nt、约20-30nt、约20-26nt、约20-25nt、约20-24nt、约20-23nt、约20-22nt、约20-21nt、约21-30nt、约21-26nt、约21-25nt、约21-24nt、约21-23nt或约21-22nt。

[2305] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的长度小于19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个碱基(其中，如本文所用，术语“碱基”包括碱基的任何组合)。

[2306] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的长度大于19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个碱基

[2307] 表1A示出了各种长度的单链RNAi剂的实例。

[2308] 图1示出了长度是19至25的单链RNAi剂的非限制性实例。构建具有这些长度中的任一每个长度的单链RNAi剂，并且发现它们能够敲低靶基因。因此，所提供的单链RNAi剂可以具有多个不同长度中的任一个。

[2309] 长度是19个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括：图1的格式20-21。

[2310] 长度是19个碱基的ssRNAi剂的非限制性实例包括：WV-2712和WV-2713，表20。

[2311] 长度是20个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括：图1的格式19。

[2312] 长度是20个碱基的ssRNAi剂的非限制性实例包括：WV-5300，表36；和WV-5301，表37。

[2313] 长度是21个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括：图1的格式1-18、22-30和34-38。

[2314] 长度是23个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括：图1的格式39-43。长度是23个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括：WV-5298、WV-5299、WV-5294、WV-5295、WV-6439、WV-7542、WV-6765、WV-6763和WV-6731。

[2315] 长度是25个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括:图1的格式31-33。长度是25个碱基的ssRNAi剂的格式的非限制性实例包括:WV-2148、WV-2156、WV-3069、WV-2818。

[2316] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何长度。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何长度与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;种子区域;种子后区域;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;GC含量;长GC延伸;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[2317] 寡核苷酸的GC含量

[2318] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以具有任何GC含量,其中寡核苷酸的GC含量使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2319] 在一些实施方案中,寡核苷酸的GC含量使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2320] 在一些实施方案中,RNAi剂的GC含量使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。

[2321] 在一些实施方案中,寡核苷酸具有高GC含量。

[2322] 在一些实施方案中,能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸具有高GC含量。

[2323] 在一些实施方案中,单链RNAi剂具有高GC含量。

[2324] 本文提供的数据表明,ssRNAi剂,包括具有本文公开的格式的那些ssRNAi剂,可以具有高GC含量。

[2325] 在一些情况下,单链RNAi剂可以具有比双链RNAi剂更高的GC含量。例如,Khvorova等的美国专利号7,507,811报道了设计双链RNAi剂的标准。此专利报道:可以通过最大化以下一个或多个标准来鉴定合理设计的双链siRNA,所述标准包括低GC含量,最好在30%-52%之间。所述专利还报道:GC含量可能对于缓解双链siRNA双链体的解链很重要,并且已表明双链体解链对于体内siRNA功能性至关重要。还参见Reynolds等2004 Nature Biotech.22:326-330,其也报道了dsRNAi的GC含量在30%-52%的范围内。

[2326] 但是,单链RNAi剂功能性不需要反义链和有义链的双链体解链,因为单链RNAi剂缺少有义链。

[2327] 本文示出的数据证明了GC含量高于52%的有效ssRNAi剂。本公开示出,具有高达74%的GC含量的有效单链RNAi剂能够指导体外RNA干扰。

[2328] 与双链RNAi相比,单链RNAi的合适GC含量范围的增加允许探索更多潜在的靶序列。因此,可以探索在更高GC含量范围内的潜在靶序列,用于单链RNAi剂而不是用于双链RNAi剂。

[2329] 作为非限制性实例:

[2330] 构建了具有74%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例,并且发现其能够在体外Cos7细胞中指导针对靶基因的RNA干扰(数据未示出)。

[2331] 构建了具有70%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例,并且发现其能够在体外Cos7细胞中指导针对靶基因的RNA干扰(数据未示出)。

[2332] 具有62%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-4017,表4C;WV-4016,表4C;WV-3137,表32;WV-1831,表12;WV-1830,表12;WV-1829,表12;WV-1828,表12;WV-1277,表12;和WV-1275,表12。

[2333] 具有57%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-4275,表7A和4D;WV-4274,表7A和4D;WV-4269,表4D;WV-4015,表4C;WV-4014,表4C;WV-4009,表4B;WV-4007,表4B;WV-2146,表3B;WV-2112,表3A;WV-2148,表3C;和WV-2113,表3A。

[2334] 本文公开的另外的有效ssRNAi剂的GC含量范围低至32%。

[2335] 具有52%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-4273,表4D;WV-4272,表4D;WV-4271,表4D;WV-4270,表4D;WV-4013,表4C;WV-4012,表4C;WV-4011,表4B;WV-4010,表4B;WV-3762,表4A;WV-3761,表4A;WV-2147,表3B;和WV-2149,表3C。

[2336] 具有48%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3069,表25;WV-2820,表26;WV-2157,表24;WV-2156,表24;WV-2111,表21;和WV-6763,表38。

[2337] 具有44%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7469,表69B;WV-7468,表69A;WV-7466,表69A;WV-7465,表69A;WV-7464,表68;和WV-7462,表68。

[2338] 具有43%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6766,表40和41;WV-5296,表37;WV-5292,表37;WV-5288,表37;和WV-4161,表40和41。

[2339] 具有40%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2134,表18;和WV-4064,表67。

[2340] 具有38%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3242,表36;WV-5297,表36;WV-5293,表36;和WV-5289,表36;除了本文公开的许多其他有效的ssRNAi剂之外。

[2341] 具有36%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2152,表29C;和WV-2114,表29C.

[2342] 具有35%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2714,表20;WV-5291,表36;WV-6765,表39;WV-6764,表39;和WV-5299,表36。

[2343] 具有33%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-4051,表66;和WV-2699,表22。

[2344] 具有32%的GC含量的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2153,表29。

[2345] 因此,本公开描述了具有70%至33%的GC含量的有效单链RNAi剂。

[2346] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有约32%至约74%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有约32%至约70%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少32%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约74%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约70%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约62%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约61%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约57%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约52%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约48%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约44%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约43%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约40%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约62%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约61%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约57%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约52%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约48%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约44%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约43%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约40%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约38%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约36%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约35%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约33%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约32%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约70%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约65%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约60%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约55%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约50%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约45%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约40%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有高达约35%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约65%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约60%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约55%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约50%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约45%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约40%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约35%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少约30%的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有在约50%与60%之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有在约45%与60%之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有在约55%与60%之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂具有在约40%与60%之间的GC含量。在

单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约35％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约50％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约45％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约40％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约35％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约65％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约60％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约55％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约50％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约45％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约40％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约35％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在约32％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达70％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达62％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达61％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达57％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达52％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达48％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达44％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达43％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达40％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少62％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少61％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少57％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少52％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少48％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少44％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少43％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少40％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少38％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少36％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少35％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少33％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少32％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达70％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达65％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达60％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达55％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达50％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达45％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达40％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有高达35％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少65％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少60％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少55％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少50％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实

施方案中，单链RNAi剂具有至少45％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少40％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少35％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有至少30％的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在50％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在45％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在55％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在40％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在35％与60％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在50％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在45％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在40％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在35％与65％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在65％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在60％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在55％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在50％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在45％与74％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在40％与70％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在35％与70％之间的GC含量。在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂具有在32％与70％之间的GC含量。

[2347] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何GC含量，包括但不限于32％-74％。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何GC含量与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；长GC延伸；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[2348] 具有长GC延伸的寡核苷酸

[2349] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以具有任何长度的最长

GC延伸,其中寡核苷酸的最长GC延伸的长度使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2350] 在一些实施方案中,寡核苷酸的最长GC延伸的长度使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2351] 在一些实施方案中,RNAi剂的最长GC延伸的长度使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。

[2352] 在一些实施方案中,单链RNAi剂具有长GC延伸,其中GC延伸在本文中定义是其中每个碱基是G或C或者G或C的变体的碱基序列。在一些实施方案中,单链RNAi剂具有至少6nt(例如,连续6个碱基是G或C或者G或C的变体)7nt、8nt、9nt、10nt、11nt、12nt或13nt的GC延伸。

[2353] 本文提供的数据表明,ssRNAi剂,包括具有本文公开的格式的那些ssRNAi剂,可以具有长GC延伸。在一些情况下,单链RNAi剂可以具有比双链RNAi剂更长的GC延伸。

[2354] 例如,Naito等2004 Nucl.Acids Res.32:W124-W129报道:所述规则表明,通过同时满足若干个条件(包括不存在长度超过9bp的任何GC延伸)的(双链)siRNA,在哺乳动物细胞和鸡胚中会出现高效RNAi。

[2355] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开指出长GC延伸可以增加RNAi剂的总GC含量,并且如上所述,Khvorova等的美国专利号7,507,811报道:合理设计的双链siRNA可以通过使以下标准中的一个或多个最大化来进行鉴定,所述标准包括低GC含量,优选在30%-52%之间。还参见Reynolds等2004 Nature Biotech.22:326-330,其也报道了dsRNAi的GC含量在30%-52%的范围内。

[2356] 本公开指出,可以构建有效的单链RNAi剂,其GC延伸的长度大于9nt。

[2357] 作为非限制性实例,构建的并且发现能够在体外Cos7细胞中指导针对靶基因的RNAi干扰的有效单链RNAi剂具有11nt的GC延伸(数据未示出)。

[2358] 因此,本公开示出单链RNAi剂可包含长GC延伸。

[2359] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开指出以下事实,如本文所示,单链RNAi剂受最大GC含量和最大GC延伸长度的限制较小,这与双链RNAi剂相比,允许探索更多数量的可能的mRNA序列作为单链RNAi剂的潜在靶标。

[2360] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何长GC延伸。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何长GC延伸与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质、GalNAc部分等;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;种子区域;种子后区域;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;长度;GC含量;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[2361] 包括单链RNAi剂的寡核苷酸的5′-末端

[2362] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基

因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-核苷或5′-核苷酸。

[2363] 在一些实施方案中，寡核苷酸的5′-末端的结构使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[2364] 在一些实施方案中，RNAi剂的5′-末端的结构使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。

[2365] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-末端核苷或5′-末端核苷酸。在一些实施方案中，所提供的能够指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-末端核苷或5′-末端核苷酸。在一些实施方案中，所提供的能够指导RNA干扰的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-末端核苷或5′-末端核苷酸。在一些实施方案中，所提供的能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端区域、5′-末端结构、5′-末端基团、5′-末端核苷或5′-末端核苷酸。

[2366] 本公开尤其认识到寡核苷酸的5′-末端结构，任选地与根据本公开的另外的特征组合，可以提供意料不到的优点。在一些实施方案中，本公开提供了5′-末端基团(对应于天然RNA中存在的核糖(或天然DNA中存在的脱氧核糖)的5′-HO-CH_2-)，其可以令人惊讶地改善寡核苷酸的一种或多种性质和/或活性(例如，稳定性、活性、制造成本等)。

[2367] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5′-OH基团是未修饰的，即它们作为游离的-OH存在。在一些实施方案中，5′-末端基团是5′-HO-CH_2-。本公开尤其证明所提供的具有游离5′-OH基团的寡核苷酸可以实现与在其他方面相同的包含5′-磷酸(或其衍生物)基团的寡核苷酸可比的性质和/或活性(例如，稳定性，用作ss-RNAi剂时的RNAi活性等)，尽管有文献报道某些活性(例如，RNAi活性)需要存在5′-磷酸酯基团。

[2368] 在一些实施方案中，5′-末端基团不包含磷原子。在一些实施方案中，5′-末端基团不包含磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。在一些实施方案中，5′-末端基团不包含酸性基团。在一些实施方案中，5′-末端基团不包含羧基。在一些实施方案中，5′-末端基团不包含磷原子或羧基。在一些实施方案中，5′-末端基团是5′-HO-CH_2-。除其他外，本公开证明，所提供的不具有5′-磷酸或者其衍生物或生物电子等排体的寡核苷酸可以令人惊讶地实现与具有5′-磷酸但在其他方面相同的寡核苷酸可比的活性，例如在通过RNAi途径敲低靶基因的mRNA水平方面的活性。

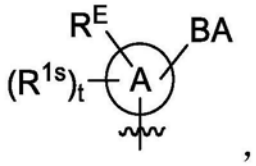
[2369] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的5′-核苷单元(其包括糖和核碱基部分，但不包括所述5′-核苷单元与从5′-末端起的第二核苷单元之间的核苷酸间键联)不包含磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。在一些实施方案中，5′-核苷单元不包含磷原

子。在一些实施方案中，5′-核苷不包含酸性基团。在一些实施方案中，5′-核苷单元不包含-COOH基团或其盐形式。

[2370] 在一些实施方案中，5′-末端基团是或包含磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。在一些实施方案中，5′-核苷单元包含5′-基团，其是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。如本领域普通技术人员所了解的，许多此类基团在本领域中是已知的，并且可以根据本公开使用。

[2371] 在一些实施方案中，5′-末端基团是$-CH_2-O-P(O)(OH)-(OH)$或其盐形式。

[2372] 在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有式5-I的结构：

[2373] 

，

5-I

[2374] 或其盐形式，其中：

[2375] R^E是5′-末端基团；

[2376] BA独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族，C_{6-30}芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{5-30}杂芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{3-30}杂环基，天然核碱基部分，和修饰的核碱基部分；

[2377] R^{1s}各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R′、-L-OR′、-OR′、-SR′、$-N(R')_2$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或$-O-L-N(R')_2$；

[2378] t是0-20；

[2379] 环A是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[2380] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、$-C(R')_2-$、-O-、-S-、-S-S-、$-N(R')-$、$-C(O)-$、$-C(S)-$、$-C(NR')-$、$-C(O)N(R')-$、$-N(R')C(O)N(R')-$、$-N(R')C(O)O-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-C(O)S-$、$-C(O)O-$、$-P(O)(OR')-$、$-P(O)(SR')-$、$-P(O)(R')-$、$-P(O)(NR')-$、$-P(S)(OR')-$、$-P(S)(SR')-$、$-P(S)(R')-$、$-P(S)(NR')-$、$-P(R')-$、$-P(OR')-$、$-P(SR')-$、$-P(NR')-$、$-P(OR')[B(R')_3]-$、$-OP(O)(OR')O-$、$-OP(O)(SR')O-$、$-OP(O)(R')O-$、$-OP(O)(NR')O-$、$-OP(OR')O-$、$-OP(SR')O-$、$-OP(NR')O-$、$-OP(R')O-$或$-OP(OR')[B(R')_3]O-$；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[2381] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环；

[2382] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或$-S(O)_2R$；并且

[2383] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选

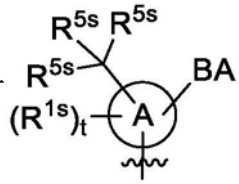
自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[2384] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

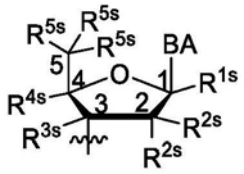
[2385] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[2386] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2387] 在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有$-C(R^{5s})_3$的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有式5-I-1的结构：

[2388] 

，

5-I-1

[2389] 或其盐形式，其中：

[2390] BA独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族，C_{6-30}芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{5-30}杂芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{3-30}杂环基，天然核碱基部分，和修饰的核碱基部分；

[2391] R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地是R^s；

[2392] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[2393] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B

$(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[2394] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团:C_{3-20}脂环族环,C_{6-20}芳基环,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环,和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环;

[2395] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或$-S(O)_2R$;并且

[2396] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族,C_{6-30}芳基,C_{6-30}芳基脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,或者

[2397] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键,或者:

[2398] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述原子外,还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子;或者

[2399] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2400] 在一些实施方案中,L是L^{5s},其中L^{5s}是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、$-C(R')_2-$、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、-C(O)S-或-C(O)O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代。

[2401] 在一些实施方案中,5′-末端基团$-C(R^{5s})_3$具有$-C(R')_2-L-OR'$的结构,其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中,$-C(R^{5s})_3$具有$-C(R')_2-L-OH$的结构,其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中,$-C(R^{5s})_3$具有$-C(R')_2-L-OH$的结构,其中变量各自独立地如本公开所述,其中$-C(R^{5s})_3$不包含磷原子。在一些实施方案中,$-C(R^{5s})_3$具有$-C(R')_2-L-OH$的结构,其中变量各自独立地如本公开所述,其中$-C(R^{5s})_3$不包含磷原子或酸性基团。在一些实施方案中,$-C(R^{5s})_3$具有$-C(R')_2-L-OH$的结构,其中变量各自独立地如本公开所述,其中$-C(R^{5s})_3$不包含磷原子或羧酸基团。在一些实施方案中,$-C(R^{5s})_3$是$-CH_2OH$。

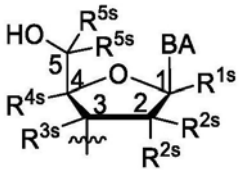
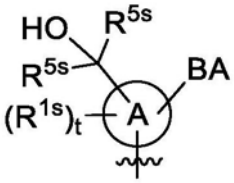
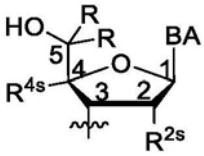
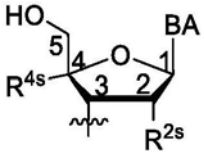
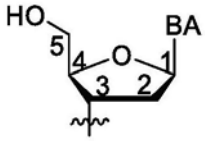
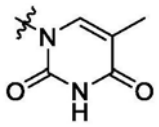
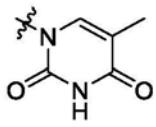
[2402] 在一些实施方案中,5′-末端基团R^E具有$-L-P^{DB}$的结构或其盐形式,其中L独立地如本公开所述,并且P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。在一些实施方案中,5′-末端基团R^E具有$-CH_2-P^{DB}$的结构或其盐形式,其中L独立地如本公开所述,并且P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。在一些实施方案中,P^{DB}是$-OP(O)(OR)_2$或其盐形式,其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中,P^{DB}是-OP(O)(OR)(H)或其盐形式,其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中,P^{DB}是-OP(O)(OR)(SR)或其盐形式,其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中,P^{DB}是-OP(O)(OH)(OR)或其盐形式,其中R如本公开所述。在一些实施方案中,P^{DB}是-OP(O)(SH)(OR)或其盐形式,其中R如本公开所述。在一些实施方案中,R是-H。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R是正丙

基。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)($OCH_2CH_2CH_3$)或其盐形式。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)($OCH_2CH_2CH_3$)或其盐形式。

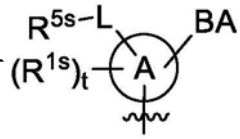
[2403] 在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(XR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)(XR)(R)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(R)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(H)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，X是O或S。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)(R)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SR)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OR)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)$(XR)_2$或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，L是二价的任选取代的C_{1-10}脂族基团。在一些实施方案中，L是二价的任选取代的C_{1-10}亚烷基。在一些实施方案中，L是二价的C_{1-10}亚烷基。在一些实施方案中，L是-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-O-P(O)$(OH)_2$或其盐形式。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-O-P(O)(OH)(SH)或其盐形式。在一些实施方案中，P^{DB}是-OP(O)(SH)-O-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-O-P(O)(OH)(SH)或其盐形式。

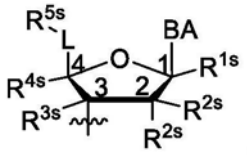
[2404] 在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)$(OR)_2$的结构或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)$(SR)_2$的结构或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-

CH_2-OP(O)(OR)(SR)的结构或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)(OR)(R)的结构或其盐形式，其中R各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)$(OH)_2$的结构或其盐形式。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)(OH)(SH)的结构或其盐形式。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2-OP(O)(OH)H的结构或其盐形式。

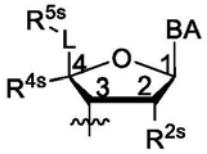
[2405] 在一些实施方案中，5′-OH是未磷酸化的。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-C$(R^{5s})_2$OH的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-C(R)$_2$OH的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-CH_2OH的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，每个R是-H。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{4s}与它们的居间原子一起形成本公开所述的环。在一些实施方案中，R^{2s}是-F或-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-F，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{2s}两者均是H。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，BA是任选取代的嘧啶核碱基。在一些实施方案中，BA是任选取代的胞嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的胸腺嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的  。在一些实施方案中，BA是  。

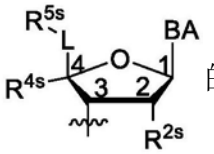
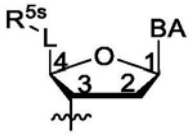
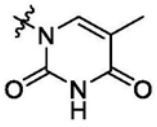
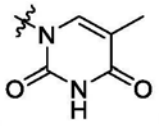
[2406] 在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有-L-R^{5s}的结构或其盐形式，其中变量各自

独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是$-CH_2OCH_3$。在一些实施方案中，R^E是$-CH_2F$。在一些实施方案中，R^E是$-CH_2OH$。在一些实施方案中，R^E是$-CH_3$。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有式5-I-2的结构：

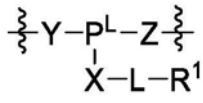
[2407]  ，

5-I-2

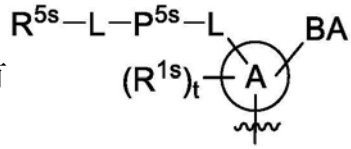
[2408] 或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。

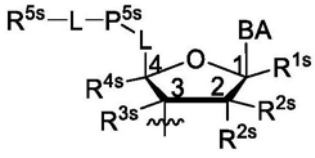
[2409] 在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{4s}与它们的居间原子一起形成本公开所述的环。在一些实施方案中，R^{2s}是-F或-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-F，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{2s}两者均是H。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，BA是任选取代的嘧啶核碱基。在一些实施方案中，BA是任选取代的胞嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的胸腺嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的  。在一些实施方案中，BA是  。

[2410] 在一些实施方案中，5′-末端基团R^E具有$-L-P^{5s}-L-R^{5s}$的结构或其盐形式，其中P^{5s}是具有式I的结构的基团：

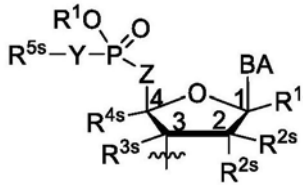
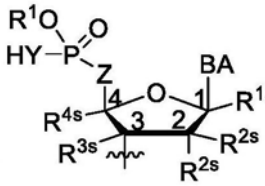
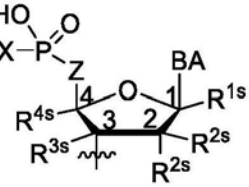
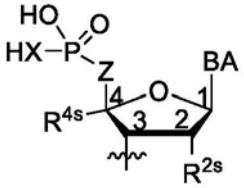
[2411]  ，

I

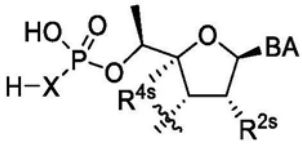
[2412] 或其盐形式，并且变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P^{DB}。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(XR)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OH)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OH)(SH)或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有式5-I的结构：

[2413]  ，

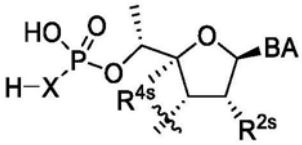
5-III

[2414] 或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-Z-P(O)(XR^1)-y-R^{5s}或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-Z-P(O)(OR^1)-y-R^{5s}或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-Z-P(O)(OR^1)-Y-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-Z-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-C(R)$_2$-O-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-CHR-O-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实

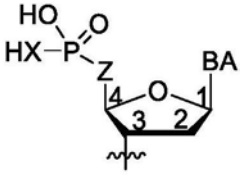
施方案中，R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是甲基。在一些实施方案中，R^E是-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-X-H或其盐形式，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



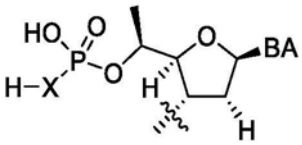
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



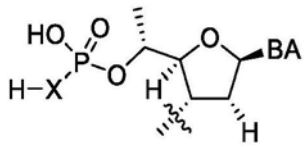
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{4s}与它们的居间原子一起形成本公开所述的环。在一些实施方案中，R^{2s}是-F或-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-F，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}是-OR，并且R^{4s}是-H。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{2s}两者均是H。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



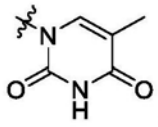
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



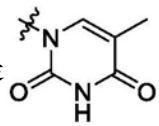
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有



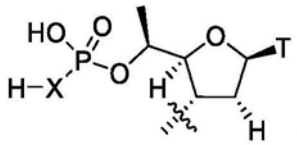
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，BA是任选取代的嘧啶核碱基。在一些实施方案中，BA是任选取代的胞嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的胸腺嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的



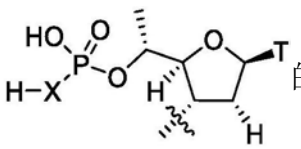
。在一些实施方案中，BA是



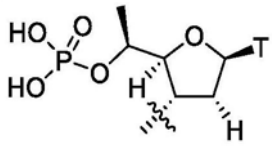
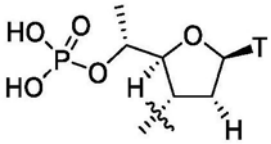
。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有

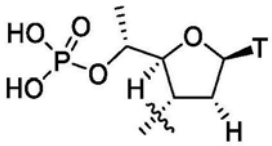
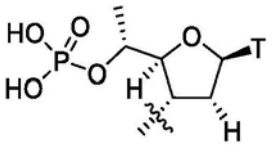
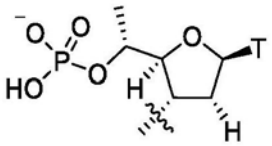
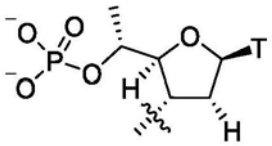


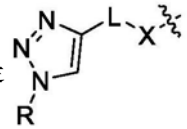
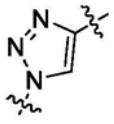
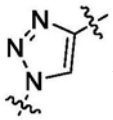
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有

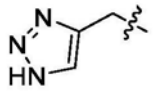
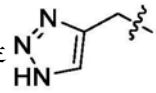


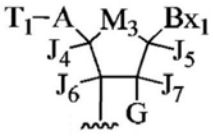
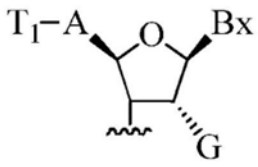
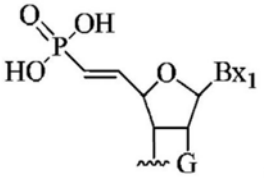
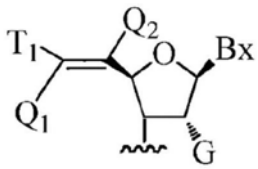
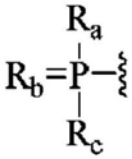
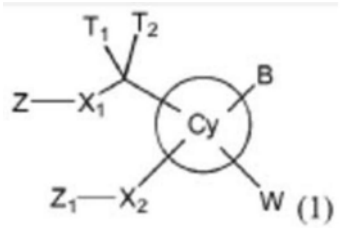
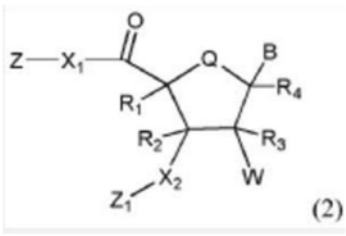
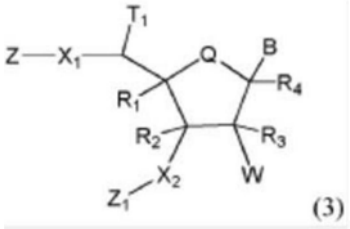
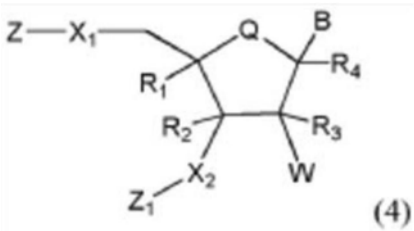
的结构或其盐形式。在一些实施方案中，X是O。在一些实施方案中，X是S。在一些实施方案中，

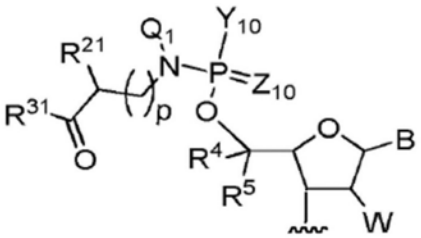
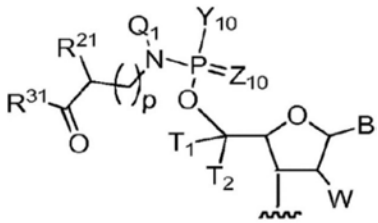
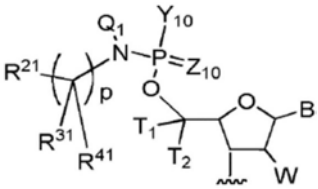
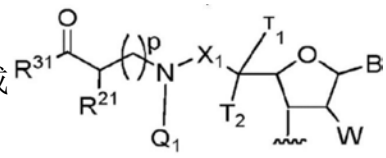
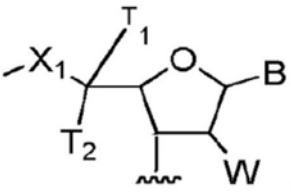
R^E是-(R)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-S-H或其盐形式在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-O-H或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-S-H或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(CH_3)-O-P(O)(OH)-O-H或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元具有  的结构或其盐形式。

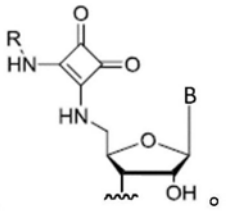
[2415] 如本领域普通技术人员容易了解的，所提供的化合物，例如寡核苷酸或其部分结构，例如寡核苷酸的5′-末端结构、核苷酸间键联等，可以由于例如其中的一种或多种酸性和/或碱性部分而在某些pH(例如生理pH)下部分地(有时主要地)作为其一种或多种盐形式存在。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元可以部分地(有时主要地)作为其一种或多种盐形式存在。例如，根据pH，  可以作为  、  、  或其任何组合存在。除非另有明确指明，否则当列举所提供的化合物或结构时，包括所有盐形式。

[2416] 在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式，其中X各自独立地是-O-、-S-或共价键。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(OR)$_2$或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(OR)(SR)或其盐形式。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(OR)(R)或其盐形式。在一些实施方案中，L是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-或-N(R′)-替代。在一些实施方案中，R^E是-L-R^{5s}。在一些实施方案中，R^E是-X-L-R。在一些实施方案中，R^E是  。在一些实施方案中，R^E中的X是-C(R)$_2$-。在一些实施方案中，X是-O-。在一些实施方案中，X是-S-。在一些实施方案中，X是-N(R)-。在一些实施方案中，L包含任选取代的、二价或多价的  基团。在一些实施方案中，L包含任选取代的  基团。在一些实施方案中，L包含  基团。在一些实施方案中，R独立地是-H或者选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}烯丙基和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中，R是-H。在一些实施方案中，R^E是任

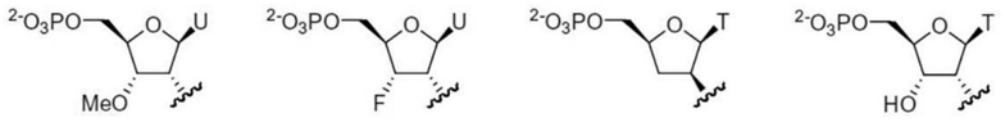
选取代的  。在一些实施方案中，R^E是  。

[2417] 文献中描述了许多磷酸酯衍生物和/或生物电子等排体以及5′-核苷单元，并且可以根据本公开来使用，例如，一些此类结构描述于例如US 2016-0194349；US 2016-0186175；US 20130323836等中。在一些实施方案中，在US 2016-0186185中，所提供的5′-核苷单元具有以下结构：作为式Ic的一部分的  或作为式IId的一部分的  、或作为式IIe的一部分是的  或作为式Ib的一部分的  所述专利还描述了其他合适的结构和更多具体的实例。在一些实施方案中，5′-磷酸酯衍生物具有US 2016-0186185中的  结构，所述专利还描述了其他合适的结构和更多具体的实例。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元是如WO 2011/133871中的式(1)  或式(2)  或式(3)  或式(4)  中所述的核苷，所述专利还描述了其他合适的结构和更多具体的实例。在一些实施方案中，所提供的5′-核苷单元是WO

2011/133871中的  、或  (作为式1-a的一部分)、或  (作为式1-b的一部分)、或  (作为式1-c的一部分)、或  (作为式1-d的一部分),所述专利还描述了其他合适的结构和更多具体的实例。在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元是

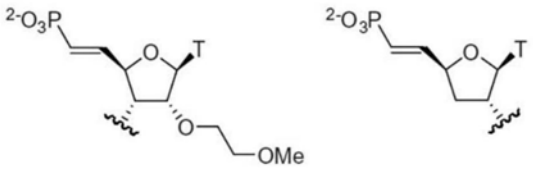
 。

[2418] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元选自:



3omeU 3fU 3daraT 3rT

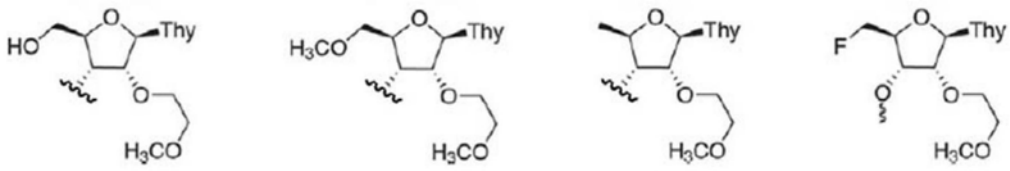
[2419]



vmoeT v3dT 。

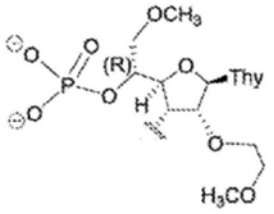
[2420] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元选自:

[2421]

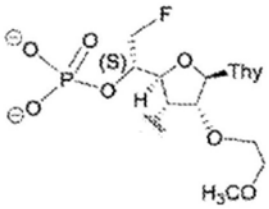


5′-OH 5′-OMe 5′-H 5′-F 。

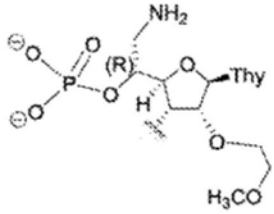
[2422] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元选自:



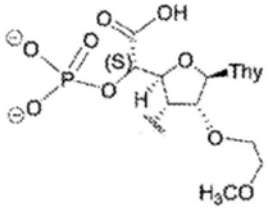
(*R*)-5'-MeOMe-P



(*S*)-5'-F-Me-P

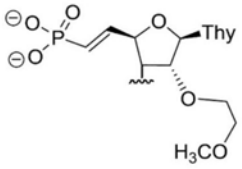


(*R*)-5'-NH_2-Me-P

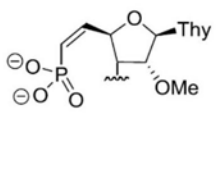


(*S*)-5'- 羧基 -P 。

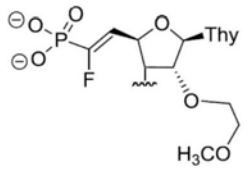
[2423]



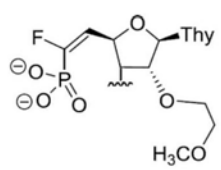
(*E*)-5'-VP



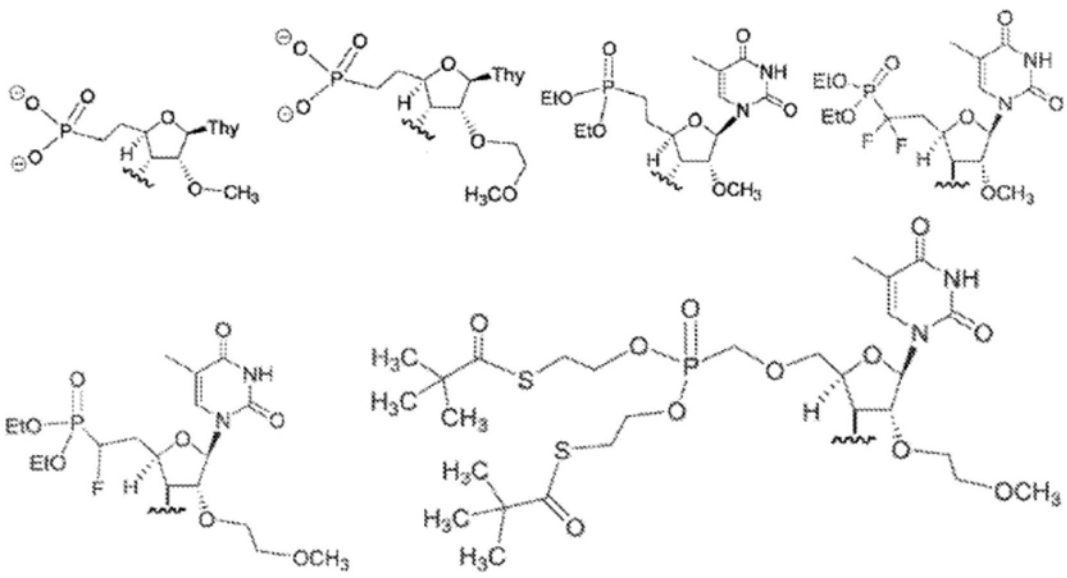
(*Z*)-5'-*Z*-VP

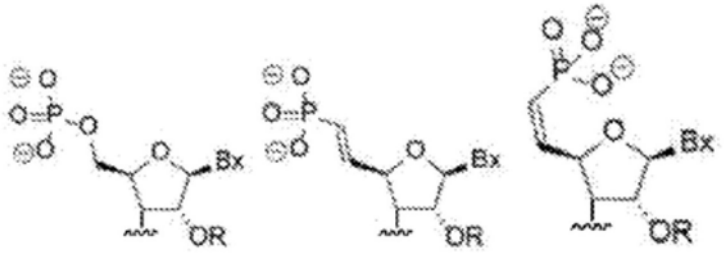


(*E*)-5'-F-VP



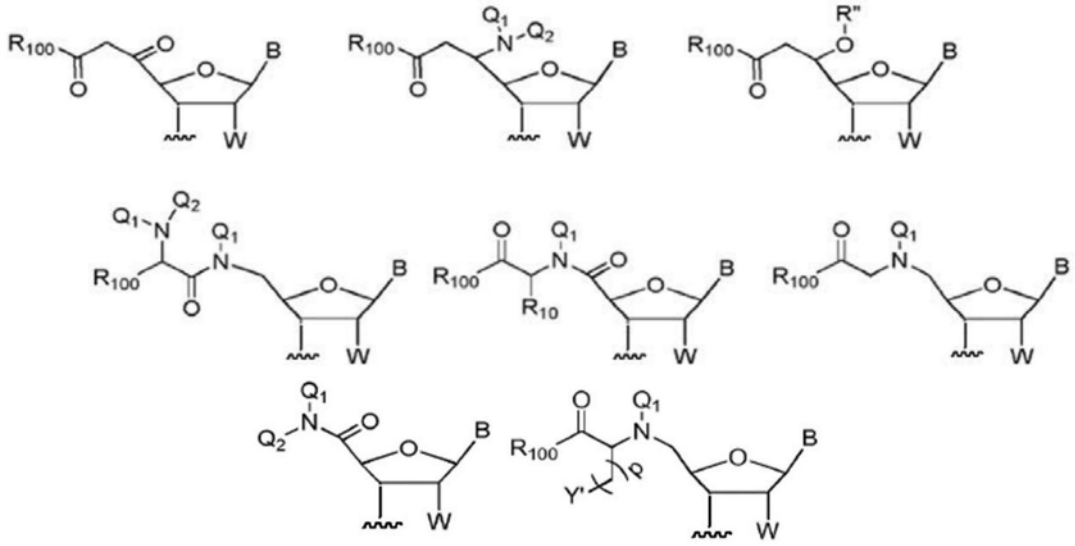
(*Z*)-5'-F-VP 。



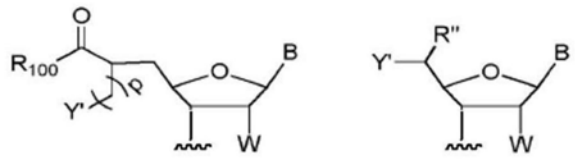


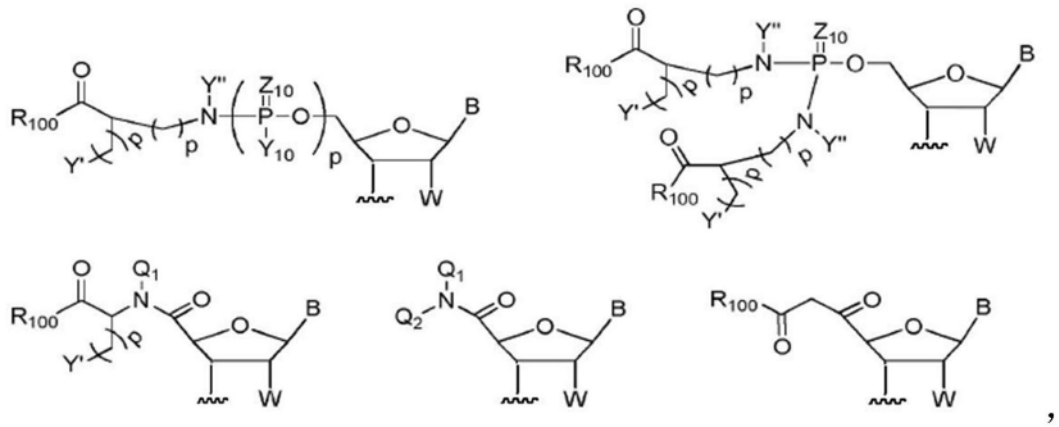
。

[2424] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元选自:



[2425]

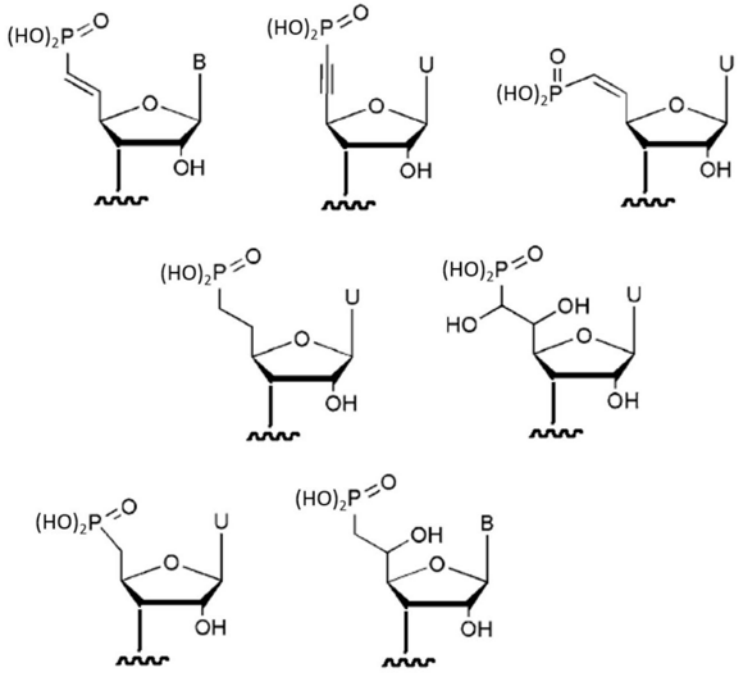


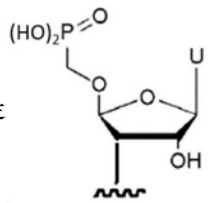


,

[2426] 如US 20130323836中所述,所述专利还描述了其他合适的结构和更多具体的实例。

[2427] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元选自:

[2428] 

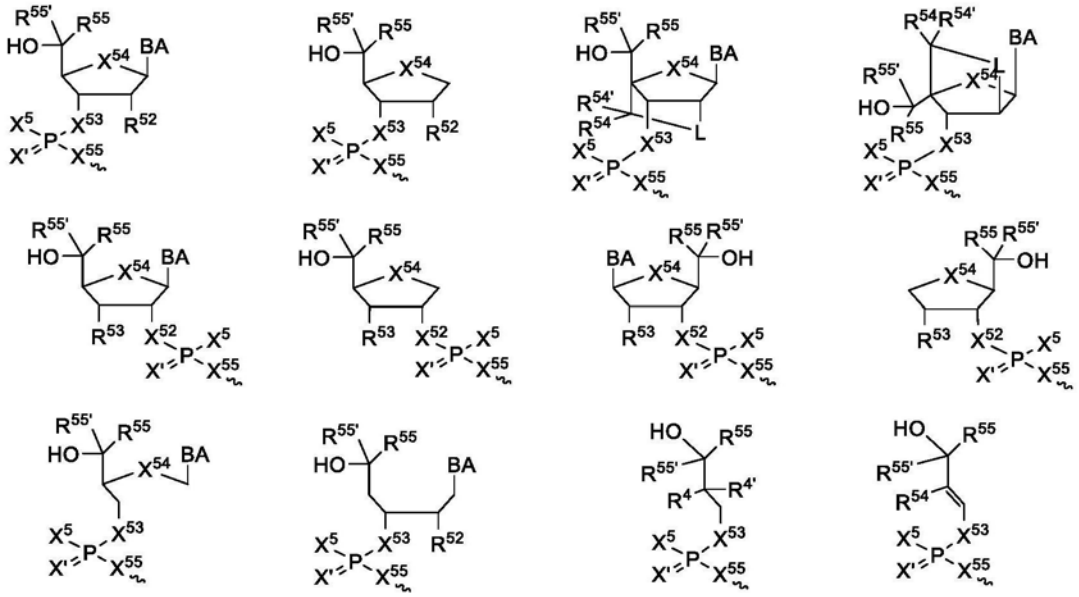
[2429] 在一些实施方案中,所提供的5′-核苷单元是  。

[2430] 在一些实施方案中,5′-末端基团R^E或5′-核苷单元描述于,例如,Allerson等2005 J.Med.Chem.48:901-04;Lima等2012 Cell 150:883-894;Prakash等2015 Nucl.Acids Res.43:2993-3011;和/或Prakash等2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26:26:2817-2820中,例如T-VP、T-PO等。

[2431] 桥接的吗啉代和环己烯基核苷酸和核苷描述于,例如,美国专利申请公布2016-0186175中,其可以根据本公开使用。

[2432] 在一些实施方案中,PXO-具有A-B-的结构,其中-B-是核苷酸间接头,并且A是本公开所述的5′-核苷单元。

[2433] 在一些实施方案中,5′-末端结构,例如PXO或PXO-N1-PX1,具有选自以下的结构:

[2434] 

[2435] 其中：

[2436] X′是O或Se；

[2437] X^5是-L-R^1；

[2438] R^1是R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[2439] X^{52}、X^{53}、X^{54}和X^{55}各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-、-N(R^{TD})或L；

[2440] R^{52}、R^{53}、R^{54}、$R^{54'}$、R^{55}和$R^{55'}$各自独立地是R^1、-OR^1、-SR^1或-N(R^1)$_2$；

[2441] BA独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族，C_{6-30}芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{5-30}杂芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{3-30}杂环基，天然核碱基部分，和修饰的核碱基部分；

[2442] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[2443] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环；

[2444] R^{TD}是靶向部分、R^{CD}或RL^D；

[2445] R^{CD}是包含一个或多个碳水化合物或双环缩酮部分的部分；

[2446] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；并且

[2447] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选

自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[2448] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

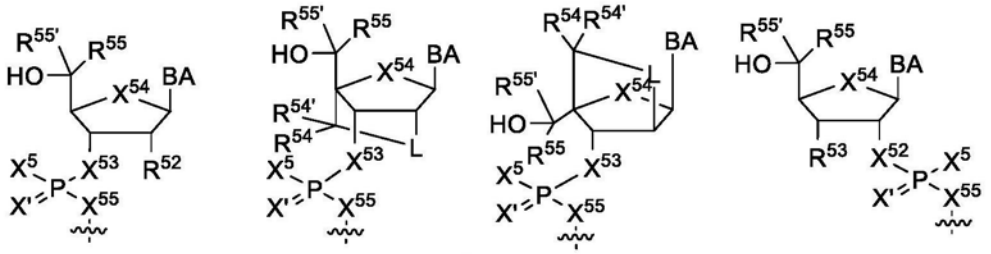
[2449] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[2450] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

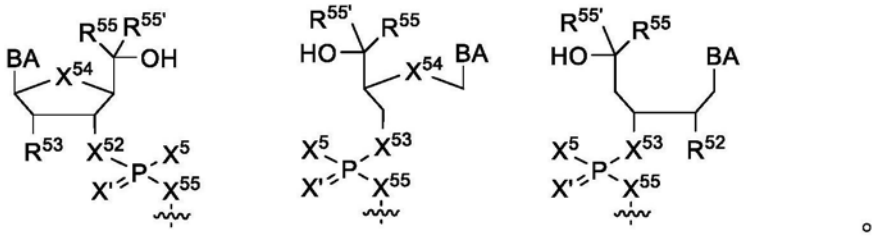
[2451] 在一些实施方案中，R^{TD}是R^{LD}，其中R^{LD}独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^{TD}是R^{CD}，其中R^{CD}独立地如本公开所述。

[2452] 在一些实施方案中，R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)3]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代。在一些实施方案中，R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子独立地被单糖、二糖或多糖部分替代。在一些实施方案中，R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子独立地被GalNac部分替代。

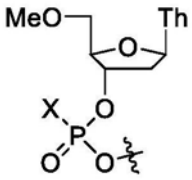
[2453] 在一些实施方案中,5′-核苷单元选自:

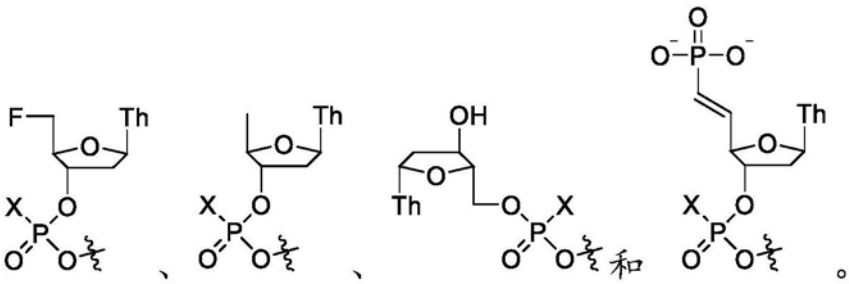


[2454]



[2455] 在一些实施方案中,5′-核苷单元选自:





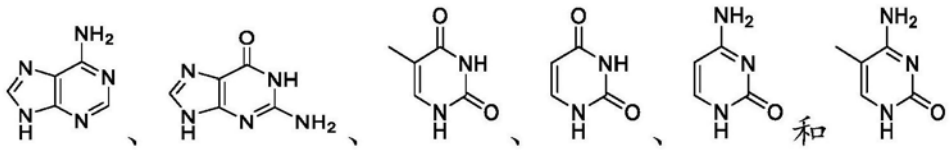
[2456] 在本公开中广泛描述了变量的示例性实施方案。对于具有两个或更多个变量的结构,除非另外指明,否则变量可以各自独立地是本文所述的任何实施方案。

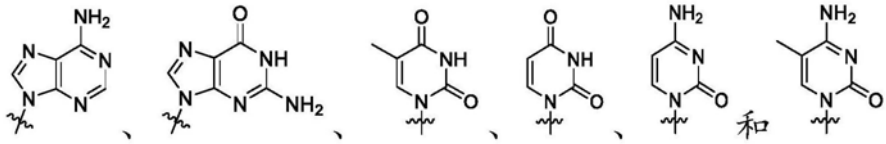
[2457] 在一些实施方案中,BA是任选取代的C_{1-30}脂环族。在一些实施方案中,BA是任选取代的C_{6-30}芳基。在一些实施方案中,BA是任选取代的C_{3-30}杂环基。在一些实施方案中,BA是任选取代的C_{5-30}杂芳基。在一些实施方案中,BA是任选取代的天然碱基部分。在一些实施方案中,BA是任选取代的修饰的碱基部分。BA是选自C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、C_{3-30}杂环基和C_{5-30}杂芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,BA是选自C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、C_{3-30}杂环基、C_{5-30}杂芳基和天然核碱基部分的任选取代的基团。

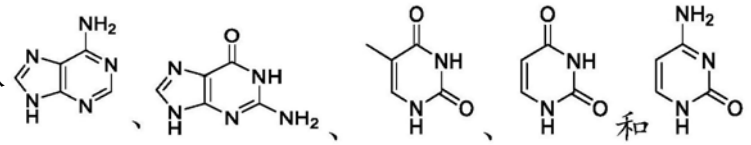
[2458] 在一些实施方案中,BA通过芳族环连接到糖环,例如环A。在一些实施方案中,BA通过杂原子连接到糖环。在一些实施方案中,BA通过芳族环的环杂原子连接到糖环。在一些实施方案中,BA通过芳族环的环氮原子连接到糖环。

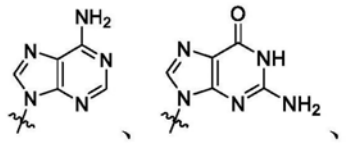
[2459] 在一些实施方案中,BA是天然核碱基部分。在一些实施方案中,BA是任选取代的天然核碱基部分。在一些实施方案中,BA是取代的天然核碱基部分。在一些实施方案中,BA是天然核碱基A、T、C或G。在一些实施方案中,BA是选自天然核碱基A、T、C和G的任选取代的基团。

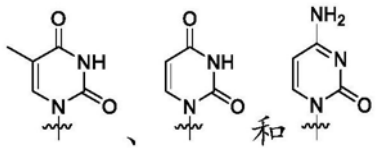
[2460] 在一些实施方案中,BA是任选取代的基团,所述基团通过从

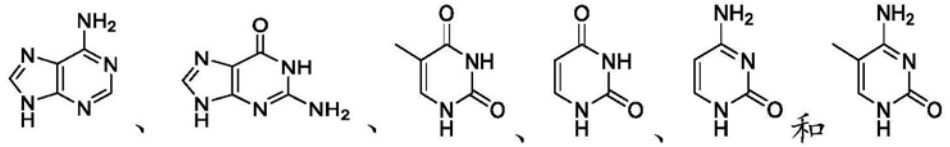

中除去-H形成。在一些实施方案中,BA是任选取代的基团,所述基团选自

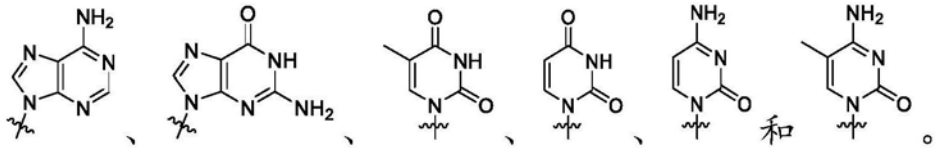

在一些实施方案中,BA是任选取代的基团,所述基团通过从

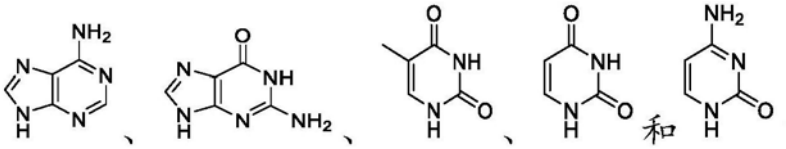

中除去-H形成。在一些实施方案中,BA是任选取代的基团,所述基团选自

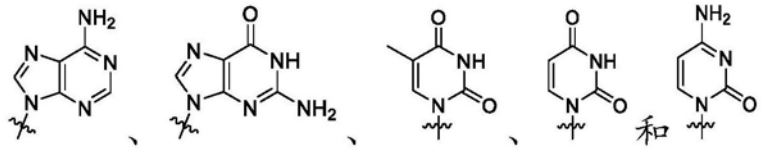


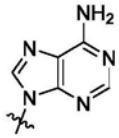
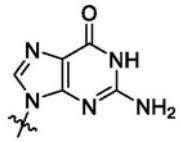
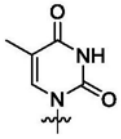
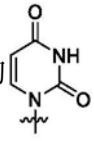
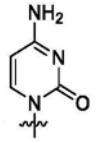
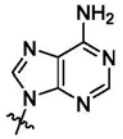
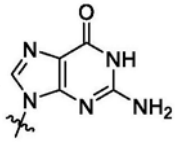
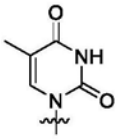
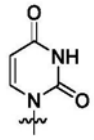
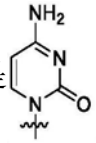

在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的基团,所述基团通过从

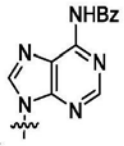
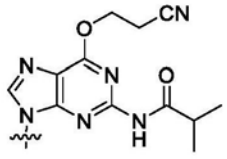
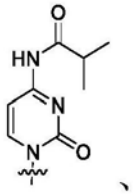
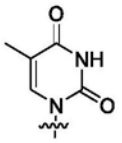
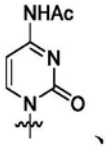
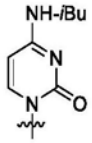
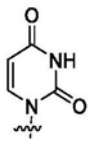
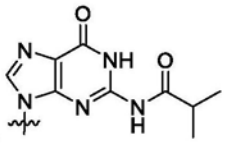
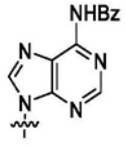
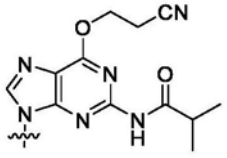
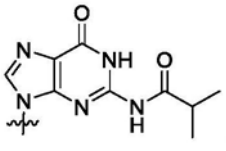

中除去-H形成。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的基团,所述基团选自


在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的基团,所述基团通过从


中除去-H形成。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的基团,所述基团选自


在一些实施方案中,5′-末端核苷

单元的BA是任选取代的  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是任选取代的  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是  。在一些实施方案中,5′-末端核苷单元的BA是  。

[2461] 在一些实施方案中,BA是  、  、  、  、  、  、  、或  。在一些实施方案中,BA是  。在一些实施方案中,BA是  或  。

[2462] 在一些实施方案中,BA是任选取代的嘌呤碱基残基。在一些实施方案中,BA是受保护的嘌呤碱基残基。在一些实施方案中,BA是任选取代的腺嘌呤残基。在一些实施方案中,

BA是受保护的腺嘌呤残基。在一些实施方案中,BA是任选取代的鸟嘌呤残基。在一些实施方案中,BA是受保护的鸟嘌呤残基。在一些实施方案中,所提供的技术为嘌呤亚磷酰胺的制备提供了令人惊讶地改善的产率和/或纯度,所述嘌呤亚磷酰胺的制备可能是特别具有挑战性的,并且常常遭受低产率和/或纯度的困扰。

[2463] 在一些实施方案中,BA是寡核苷酸制备中使用的受保护的碱基残基。在一些实施方案中,BA是US 2011/0294124、US 2015/0211006、US 2015/0197540和WO 2015/107425中所示的碱基残基,所述专利各自以引用的方式并入本文。

[2464] 本领域技术人员了解,多种修饰的核碱基适合根据本公开使用。示例性修饰的碱基包括但不限于WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2010/064146、WO/2014/010250、WO/2011/108682、WO/2012/039448和WO/2012/073857中限制的那些碱基,所述专利各自的修饰的核碱基以引用的方式并入本文。

[2465] 在一些实施方案中,BA是取代的核碱基,使得亚磷酰胺被一个或多个保护基团适当地保护并且可以用于寡核苷酸合成。合适的核碱基的保护基团是本领域众所周知的,包括可用于寡核苷酸合成的那些保护基团,并且可根据本公开使用。在一些实施方案中,保护基团是乙酰基(Ac)、苯乙酰基、苯甲酰基(Bz)、异丁酰基(iBu)、苯氧基乙酰基(Pac)、异丙基-Pac、叔丁基-Pac、烷基-Pac、二甲基甲酰胺(DMF)或二烷基甲酰胺。在一些实施方案中,保护基团是苯二甲酰亚氨基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、三苯基甲基亚磺酰基、t-BOC、4,4′-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4-甲氧基三苯甲基(MMTr)、9-苯基黄嘌呤-9-基(Pixyl)、三苯甲基(Tr)或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。对于另外的合适的保护基团,参见Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版,John Wiley&Sons,New York,1991以及WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2010/064146、WO/2014/010250、WO/2011/108682、WO/2012/039448和WO/2012/073857。

[2466] 在一些实施方案中,R^E是如本公开所述的5′-末端基团。在一些实施方案中,R^E含有不超过5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、40、50、60、70、80、90或100个碳原子和杂原子。在一些实施方案中,当计数碳原子和杂原子的数目时,使用R^E的全酸形式,例如,$-CH_2OP(O)(OH)_2$的单盐或二盐被认为具有6个碳原子和杂原子,因为全酸形式$-CH_2OP(O)(OH)_2$含有6个碳原子和杂原子(1个碳原子、4个氧原子和1个磷原子)。

[2467] 在一些实施方案中,R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、$-L-N(R')_2$、-O-L-OR、-O-L-SR′或$-O-L-N(R')_2$。在一些实施方案中,R^s是-F。在一些实施方案中,R^s是-Cl。在一些实施方案中,R^s是-Br。在一些实施方案中,R^s是-I。在一些实施方案中,R^s是-CN。在一些实施方案中,R^s是$-N_3$。在一些实施方案中,R^s是-NO。在一些实施方案中,R^s是$-NO_2$。在一些实施方案中,R^s是-L-R′。在一些实施方案中,R^s是-R′。在一些实施方案中,R^s是-L-OR′。在一些实施方案中,R^s是-OR′。在一些实施方案中,R^s是-L-SR′。在一些实施方案中,R^s是-SR′。在一些实施方案中,R^s是$L-L-N(R')_2$。在一些实施方案中,R^s是$-N(R')_2$。在一些实施方案中,R^s是氢。

[2468] 在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s(BA在1′-位置)是-F。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是-Cl。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是-Br。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是-I。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是-CN。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是$-N_3$。在一些实施方案中,在2′-位置处的R^s是-NO。在一些实施方案中,在2′-位

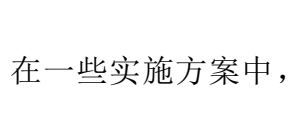
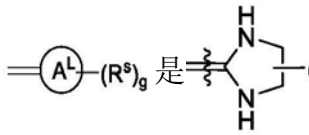
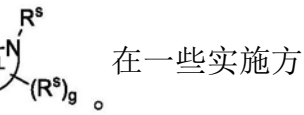
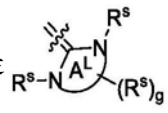
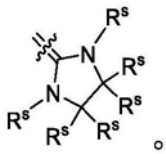
置处的R^s是-NO_2。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-L-R′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-R′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-L-OR′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-OR′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-L-SR′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-SR′。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是L-L-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-OMe。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是-MOE。在一些实施方案中，在2′-位置处的R^s是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个2′-位置处的R^s是氢，而在另一个2′-位置处的R^s不是氢。在一些实施方案中，在两个2′-位置处的R^s均是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个2′-位置处的R^s是氢，而在另一个2′-位置连接到核苷酸间键联。

[2469] 在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s(BA在1′-位置)是-F。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-Cl。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-Br。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-I。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-CN。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-N_3。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-NO。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-NO_2。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-L-R′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-R′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-L-OR′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-OR′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-L-SR′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-SR′。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是L-L-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-OMe。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是-MOE。在一些实施方案中，在3′-位置处的R^s是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个3′-位置处的R^s是氢，而在另一个3′-位置处的R^s不是氢。在一些实施方案中，在两个3′-位置处的R^s都是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个3′-位置处的R^s是氢，而在另一个3′-位置连接到核苷酸间键联。

[2470] 在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s(BA在1′-位置)是-F。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-Cl。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-Br。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-I。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-CN。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-N_3。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-NO。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-NO_2。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-L-R′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-R′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-L-OR′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-OR′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-L-SR′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-SR′。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是L-L-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-OMe。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是-MOE。在一些实施方案中，在4′-位置处的R^s是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个4′-位置处的R^s是氢，而在另一个4′-位置处的R^s不是氢。在一些实施方案中，在两个4′-位

置处的R^s都是氢。在一些实施方案中，如本文所述，在一个4′-位置处的R^s是氢，而在另一个4′-位置连接到核苷酸间键联。在一些实施方案中，如本公开中所述，R^s是R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}或R^{5s}。

[2471] 在一些实施方案中，g是0-20。在一些实施方案中，g是1-20。在一些实施方案中，g是1-5。在一些实施方案中，g是1。在一些实施方案中，g是2。在一些实施方案中，g是3。在一些实施方案中，g是4。在一些实施方案中，g是5。在一些实施方案中，g是6。在一些实施方案中，g是7。在一些实施方案中，g是8。在一些实施方案中，g是9。在一些实施方案中，g是10。在一些实施方案中，g是11。在一些实施方案中，g是12。在一些实施方案中，g是13。在一些实施方案中，g是14。在一些实施方案中，g是15。在一些实施方案中，g是16。在一些实施方案中，g是17。在一些实施方案中，g是18。在一些实施方案中，g是19。在一些实施方案中，g是20。

[2472] 在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，是  。

[2473] 在一些实施方案中，s是0-20。在一些实施方案中，s是1-20。在一些实施方案中，s是1。在一些实施方案中，s是2。在一些实施方案中，s是3。在一些实施方案中，s是4。在一些实施方案中，s是5。在一些实施方案中，s是6。在一些实施方案中，s是7。在一些实施方案中，s是8。在一些实施方案中，s是9。在一些实施方案中，s是10。在一些实施方案中，s是11。在一些实施方案中，s是12。在一些实施方案中，s是13。在一些实施方案中，s是14。在一些实施方案中，s是15。在一些实施方案中，s是16。在一些实施方案中，s是17。在一些实施方案中，s是18。在一些实施方案中，s是19。在一些实施方案中，s是20。

[2474] 在一些实施方案中，L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代。在一些实施方案中，L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-Cy-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)

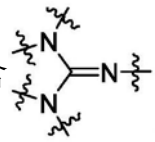
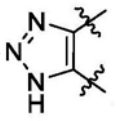
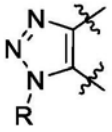
(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-。在一些实施方案中,L是共价键,或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团:C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代。在一些实施方案中,L是共价键,或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团:C_{1-30}脂族基团和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-Cy-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-。在一些实施方案中,脂族和/或杂脂族基团是C_{1-30}。在一些实施方案中,L是共价键或者任选取代的直链或支链C_1-C_{10}脂族,其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代:C_1-C_6脂族部分、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-B(R′)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-。在一些实施方案中,脂族和杂脂族基团独立地是C_{1-30}、C_{1-25}、C_{1-20}、C_{1-15}、C_{1-10}、C_{1-9}、C_{1-8}、C_{1-2}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}或C_1。在一些实施方案中,脂族基团或杂脂族基团独立地是C_{1-30}、C_{1-25}、C_{1-20}、C_{1-15}、C_{1-10}、C_{1-9}、C_{1-8}、C_{1-7}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}或C_1。在一些实施方案中,它是C_1。在一些实施方案中,它是C_2。在一些实施方案中,它是C_3。在一些实施方案中,它是C_4。在一些实施方案中,它是C_5。在一些实施方案中,它是C_6。在一些实施方案中,它是C_7。在一些实施方案中,它是C_8。在一些实施方案中,它是C_9。在一些实施方案中,它是C_{10}。在一些实施方案中,它是C_{15}。在一些实施方案中,它是C_{20}。在一些实施方案中,它是C_{25}。

[2475] 在一些实施方案中,L是-CH_2-。在一些实施方案中,L是-C(R)$_2$-,其中至少一个R不是氢。在一些实施方案中,L是-CHR-。在一些实施方案中,R是氢。在一些实施方案中,L是-CHR-,其中R不是氢。在一些实施方案中,-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中,L是-(R)-CHR-,其中-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中,L是-(S)-CHR-,其中-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-5}脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-5}烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-4}脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-3}脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的C_2脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的甲基。在一些实施方案中,R是C_{1-6}脂族。在一些实施方案中,R是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R是C_{1-5}脂族。在一些实施方案中,R是C_{1-5}烷基。在一些实施方案中,R是C_{1-4}脂族。在一些实施方案中,R是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R是C_{1-3}脂族。在一些实施方案中,R是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R是C_2脂族。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是C_{1-6}卤代脂族。在

一些实施方案中，R是C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-5}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-5}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-4}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-4}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-3}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-3}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_2卤代脂族。在一些实施方案中，R是被一个或多个卤素取代的甲基。在一些实施方案中，R是$-CF_3$。在一些实施方案中，L是任选取代的-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是任选取代的(E)-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是任选取代的(Z)-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是-C≡C-。

[2476] 在一些实施方案中，L是$-L^3-G-$。在一些实施方案中，L^3是任选取代的$-CH_2-$。在一些实施方案中，L^3是$-CH_2-$。在一些实施方案中，L是$-C(R)_2-$，其中至少一个R不是氢。在一些实施方案中，L是-CHR-。在一些实施方案中，R是氢。在一些实施方案中，L是-CHR-，其中R不是氢。在一些实施方案中，-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中，L是-(R)-CHR-，其中-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中，L是-(S)-CHR-，其中-CHR-的C是手性的。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-5}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-5}烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-4}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-3}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的C_2脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的甲基。在一些实施方案中，R是C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-5}脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-5}烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-4}脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-3}脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R是C_2脂族。在一些实施方案中，R是甲基。在一些实施方案中，R是C_{1-6}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-5}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-5}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-4}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-4}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_{1-3}卤代脂族。在一些实施方案中，R是C_{1-3}卤代烷基。在一些实施方案中，R是C_2卤代脂族。在一些实施方案中，R是被一个或多个卤素取代的甲基。在一些实施方案中，R是$-CF_3$。在一些实施方案中，L是任选取代的-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是任选取代的(E)-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是任选取代的(Z)-CH＝CH-。在一些实施方案中，L是-C≡C-。在一些实施方案中，L是-Cy-。

[2477] 在一些实施方案中，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被替代，如本公开所述。在一些实施方案中，L是具有1-10个杂原子的二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被替代，如本公开所述。

[2478] 在一些实施方案中，本公开中的杂脂族基团，例如L、R(包括可以是R的任何变量)等的杂脂族基团，包含  部分。在一些实施方案中，＝N-直接键合到磷原子。在一些实施方案中，杂脂族基团包含  部分。在一些实施方案中，杂脂族基团包含  部

分。在一些实施方案中，这种部分直接键合到磷原子。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是异丙基。

[2479] 在一些实施方案中，Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子(除了它已经具有的四个连接之外)的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的C_{3-20}脂环族环。在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的C_{6-20}芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-20元杂芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的任选取代的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，杂原子选自氧、氮、硫和磷。在一些实施方案中，杂原子选自氧、氮和硫。在一些实施方案中，杂原子选自氧和氮。

[2480] 在一些实施方案中，Cy^L是单环的。在一些实施方案中，Cy^L是双环的。在一些实施方案中，Cy^L是多环的。

[2481] 在一些实施方案中，Cy^L是饱和的。在一些实施方案中，Cy^L是部分不饱和的。在一些实施方案中，Cy^L是芳族。在一些实施方案中，Cy^L是或包含饱和环部分。在一些实施方案中，Cy^L是或包含部分不饱和的环部分。在一些实施方案中，Cy^L是或包含芳族环部分。

[2482] 在一些实施方案中，Cy^L是如本公开所述的任选取代的C_{3-20}脂环族环(例如，关于R所述的但是是四价的那些)。在一些实施方案中，环是任选取代的饱和的C_{3-20}脂环族环。在一些实施方案中，环是任选取代的部分不饱和的C_{3-20}脂环族环。如本公开中所述，脂环族环可以具有各种大小。在一些实施方案中，环是3、4、5、6、7、8、9或10元的。在一些实施方案中，环是3元的。在一些实施方案中，环是4元的。在一些实施方案中，环是5元的。在一些实施方案中，环是6元的。在一些实施方案中，环是7元的。在一些实施方案中，环是8元的。在一些实施方案中，环是9元的。在一些实施方案中，环是10元的。在一些实施方案中，环是任选取代的环丙基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的环丁基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的环戊基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的环己基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的环庚基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的环辛基部分。在一些实施方案中，脂环族环是环烷基环。在一些实施方案中，脂环族环是单环的。在一些实施方案中，脂环族环是双环的。在一些实施方案中，脂环族环是多环的。在一些实施方案中，环是如本公开关于具有更大化合价的R所述的脂环族部分。

[2483] 在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的6-20元芳基环。在一些实施方案中，环是任选取代的三价或四价苯基部分。在一些实施方案中，环是四价苯基部分。在一些实施方案中，环是任选取代的萘部分。如本公开中所述，环可以具有不同的大小。在一些实施方案中，芳基环是6元的。在一些实施方案中，芳基环是10元的。在一些实施方案中，芳基环是14元的。在一些实施方案中，芳基环是单环的。在一些实施方案中，芳基环是双环的。在一些实施方案中，芳基环是多环的。在一些实施方案中，环是如本公开关于具有更大化合价的R所述的芳基部分。

[2484] 在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个例如独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-20元杂芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个例如独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5-20元杂芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-4个例如

独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-4个例如独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-4个例如独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中，如本公开所述，杂芳基环可以具有各种大小，并且含有各种数目和/或类型的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基环含有不超过一个杂原子。在一些实施方案中，杂芳基环含有多于一个杂原子。在一些实施方案中，杂芳基环含有不超过一种类型的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基环含有多于一种类型的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基环是5元的。在一些实施方案中，杂芳基环是6元的。在一些实施方案中，杂芳基环是8元的。在一些实施方案中，杂芳基环是9元的。在一些实施方案中，杂芳基环是10元的。在一些实施方案中，杂芳基环是单环的。在一些实施方案中，杂芳基环是双环的。在一些实施方案中，杂芳基环是多环的。在一些实施方案中，杂芳基环是核碱基部分，例如，A、T、C、G、U等。在一些实施方案中，环是如本公开关于具有更大化合价的R所述的杂芳基部分。在一些实施方案中，如在本公开所述的接头中，Cy^L是

[2485] 在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，杂环基环是饱和的。在一些实施方案中，杂环基环是部分不饱和的。如本公开中所述，杂环基环可以具有各种大小。在一些实施方案中，环是3、4、5、6、7、8、9或10元的。在一些实施方案中，环是3元的。在一些实施方案中，环是4元的。在一些实施方案中，环是5元的。在一些实施方案中，环是6元的。在一些实施方案中，环是7元的。在一些实施方案中，环是8元的。在一些实施方案中，环是9元的。在一些实施方案中，环是10元的。杂环基环可含有各种数目和/或类型的杂原子。在一些实施方案中，杂环基环含有不超过一个杂原子。在一些实施方案中，杂环基环含有多于一个杂原子。在一些实施方案中，杂环基环含有不超过一种类型的杂原子。在一些实施方案中，杂环基环含有多于一种类型的杂原子。在一些实施方案中，杂环基环是单环的。在一些实施方案中，杂环基环是双环的。在一些实施方案中，杂环基环是多环的。在一些实施方案中，环是如本公开关于具有更大化合价的R所述的杂环基部分。

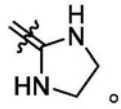
[2486] 如本领域普通技术人员容易了解的，许多合适的环部分在本公开中被广泛地描述并且可以根据本公开来使用，例如，关于R所述的那些环部分(对于Cy^L其可能具有更大化合价)。

[2487] 在一些实施方案中，Cy^L是核酸中的糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的呋喃糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是吡喃糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是存在于DNA中的任选取代的呋喃糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是存在于RNA中的任选取代的呋喃糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的2′-脱氧呋喃核糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是任选取代的呋喃核糖部分。在一些实施方案中，取代提供了如本公开所述的糖修饰。在一些实施方案中，任选取代的2′-脱氧呋喃核糖部分和/或任选取代的呋喃核糖部分在2′-位置处包含取代。在一些实施方案中，2′-位置是如本公开所述的2′-修饰。在一些实施方案中，2′-修饰是-F。在一些实施方案中，2′-修饰是-OR，其中R如本公开所述。在一些实施方案中，R不是氢。在一些实施方案中，Cy^L是修饰的糖部分，诸如LNA、α-L-LNA或GNA中的糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是修饰的糖部分，诸如ENA中的糖部分。在一些实施方案中，Cy^L是寡核

苷酸的末端糖部分，其连接核苷酸间键联和核碱基。在一些实施方案中，Cy^L是寡核苷酸的末端糖部分，例如，在所述末端任选地通过接头连接到固体支撑体的情况下。在一些实施方案中，Cy^L是连接两个核苷酸间键联和核碱基的糖部分。示例性糖和糖部分在本公开中广泛描述。

[2488] 在一些实施方案中，Cy^L是核碱基部分。在一些实施方案中，核碱基是天然核碱基，诸如A、T、C、G、U等。在一些实施方案中，核碱基是修饰的核碱基。在一些实施方案中，Cy^L是选自A、T、C、G、U和5mC的任选取代的核碱基部分。示例性核碱基和核碱基部分在本公开中广泛描述。

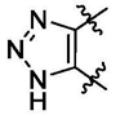
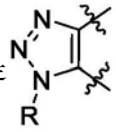
[2489] 在一些实施方案中，两个Cy^L部分彼此键合，其中一个Cy^L是糖部分，而另一个是核碱基部分。在一些实施方案中，这种糖部分和核碱基部分形成核苷部分。在一些实施方案中，核苷部分是天然的。在一些实施方案中，核苷部分是修饰的。在一些实施方案中，Cy^L是选自以下的任选取代的天然核苷部分：腺苷、5-甲基尿苷、胞苷、鸟苷、尿苷、5-甲基胞苷、2′-脱氧腺苷、胸苷、2′-脱氧胞苷、2′-脱氧鸟苷、2′-脱氧尿苷和5-甲基-2′-脱氧胞苷。示例性核苷和核苷部分在本公开中广泛描述。

[2490] 环A^L可以是单价、二价或多价的。在一些实施方案中，环A^L是单价的(例如，当g是0且无取代时)。在一些实施方案中，环A^L是二价的。在一些实施方案中，环A^L是多价的。在一些实施方案中，环A^L是二价的并且是-Cy-。在一些实施方案中，环A^L是任选取代的二价三唑环。在一些实施方案中，环A^L是三价的并且是Cy^L。在一些实施方案中，环A^L是四价的并且是Cy^L。在一些实施方案中，环AL是任选取代的 

。

[2491] 在一些实施方案中，-Cy-是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环(除了它已经具有的四个连接之外)。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的C_{3-20}脂环族环。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的C_{6-20}芳基环。在一些实施方案中，-Cy-是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-20元杂芳基环。在一些实施方案中，-Cy-是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的任选取代的3-20元杂环基环。在一些实施方案中，杂原子选自氧、氮、硫和磷。在一些实施方案中，杂原子选自氧、氮和硫。在一些实施方案中，杂原子选自氧和氮。

[2492] 在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价的单环、双环或多环C_{3-20}脂环族。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价的单环、双环或多环C_{6-20}芳基。在一些实施方案中，-Cy-是具有1-5个杂原子的任选取代的单环、双环或多环3-20元杂环基环。在一些实施方案中，-Cy-是具有1-5个杂原子的任选取代的单环、双环或多环5-20元杂环基环，其中至少一个杂原子是氧。在一些实施方案中，-Cy-是3-10元的。在一些实施方案中，-Cy-是3元的。在一些实施方案中，-Cy-是4元的。在一些实施方案中，-Cy-是5元的。在一些实施方案中，-Cy-是6元的。在一些实施方案中，-Cy-是7元的。在一些实施方案中，-Cy-是8元的。在一些实施方案中，-Cy-是9元的。在一些实施方案中，-Cy-是10元的。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价四氢呋喃环。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的呋喃糖部分。在一些实施方

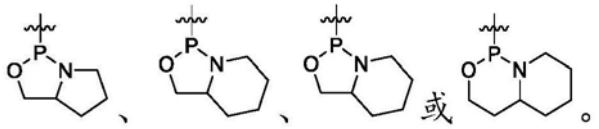
案中，-Cy-是具有1-4个杂原子的任选取代的二价5元杂芳基环。在一些实施方案中，至少一个杂原子是氮。在一些实施方案中，每个杂原子都是氮。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价三唑环。在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的  。在一些实施方案中，-Cy-是  。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是异丙基。

[2493] 在一些实施方案中，环A是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环(除了结构中示出的一个或多个连接之外)；在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环、双环或多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环、双环或多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。

[2494] 在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环、双环或多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0个杂原子。

[2495] 在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环的饱和的5-7元环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环的饱和的5元环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环的饱和的6元环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的单环的饱和的7元环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。

[2496] 在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的双环的饱和、部分不饱和的或芳基的5-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的双环的饱和、部分不饱和的或芳基的5-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。在一些实施方案中，环A是多价的双环的且饱和的8-10元双环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是多价的双环的且饱和的8元双环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是多价的双环的且饱和的9元双环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是多价的双环的且饱和的10元双环，其具有居间的氮、磷和氧原子并且没有另外的杂原子。在一些实施方案中，环A是双环的并且包含与5元环稠合的5元环。在一些实施方案中，环A是双环的并且包含与5元环稠合的6元环。在一些实施方案中，所述5元环包含居间的氮、磷和氧原子作为环原子。在一些实施方案中，环A包含具有以下主链结构的环系统：

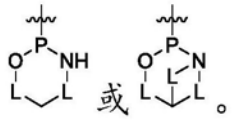


[2497] 在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，环A是任选取代的多价的多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了居间的氮、磷和氧原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。

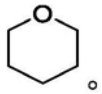
[2498] 在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5-10元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5-9元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5-8元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5-7元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5-6元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。

[2499] 在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的6元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的7元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的8元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的9元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的10元单环，其环原子包含居间的氮、磷和氧原子。

[2500] 在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的5元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的6元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的7元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的8元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的9元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。在一些实施方案中，环A是单环、双环或多环的，并且包含任选取代的10元环，其环原子由居间的氮、磷和氧原子以及碳原子组成。

[2501] 在一些实施方案中，环A包含具有以下主链结构的环系统： 

[2502] 在一些实施方案中，环A是任选取代的  。在一些实施方案中，环A是任选取代

的  。

[2503] 在一些实施方案中，L^P是连接子。在一些实施方案中，L^P各自独立地具有式I的结构。在一些实施方案中，L^P是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，L^P是修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，L^P是手性的。在一些实施方案中，L^P是硫代磷酸二酯键联。

[2504] 在一些实施方案中，P^L是P(=W)。在一些实施方案中，P^L是P。在一些实施方案中，P^L是$P\rightarrow B(R')_3$。

[2505] 在一些实施方案中，W，O或S或Se。在一些实施方案中，W是O或S。在一些实施方案中，W是O。在一些实施方案中，W是S。在一些实施方案中，W是Se。

[2506] 在一些实施方案中，R^1是R、卤素、-CN、$-NO_2$、$-Si(R)_3$、-OR、-SR或$-N(R)_2$。在一些实施方案中，R^1是-L-R。在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是R。

[2507] 在一些实施方案中，R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂族部分、$-C(R')_2-$、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、$-N(R')-$、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR')-$、-C(O)N(R')-、$-N(R')C(O)N(R')-$、$-N(R')C(O)-$、$-N(R')C(O)O-$、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-。在一些实施方案中，R^1是R。在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、$-C(R')_2-$、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、$-N(R')-$、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR')-$、-C(O)N(R')-、$-N(R')C(O)N(R')-$、$-N(R')C(O)-$、$-N(R')C(O)O-$、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、$-C(R')_2-$、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、$-N(R')-$、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR')-$、-C(O)N(R')-、$-N(R')C(O)N(R')-$、$-N(R')C(O)-$、$-N(R')C(O)O-$、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2508] 在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是卤素。在一些实施方案中，R^1是-F。在一些实施方案中，R^1是-Cl。在一些实施方案中，R^1是-Br。在一些实施方案中，R^1是-I。

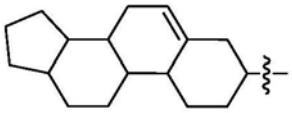
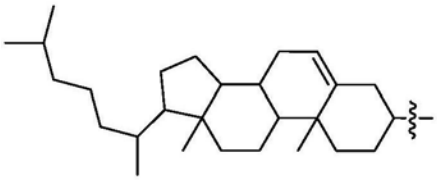
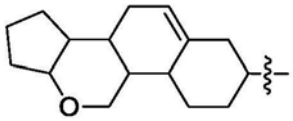
[2509] 在一些实施方案中，R^1是R，其中R如上所定义并如本文所述。

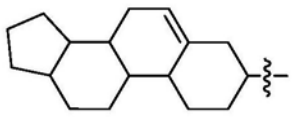
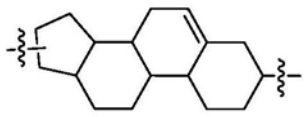
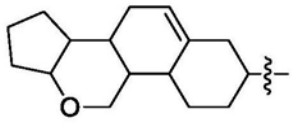
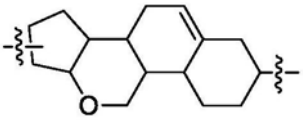
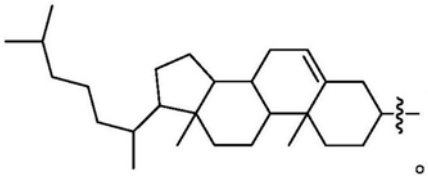
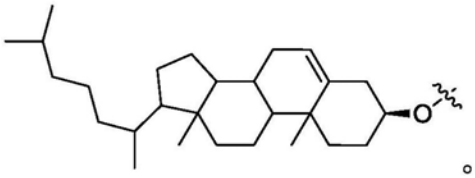
[2510] 在一些实施方案中，R^1是氢。在一些实施方案中，R^1是选自C_1-C_{50}脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选取代的基团。

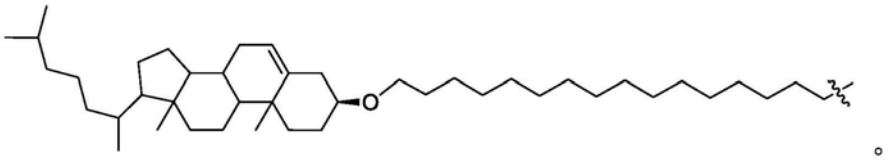
[2511] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_6脂族。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链己基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链戊基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链丁基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的直链或支链丙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的乙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的甲基。

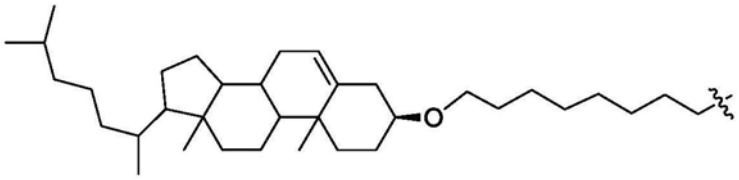
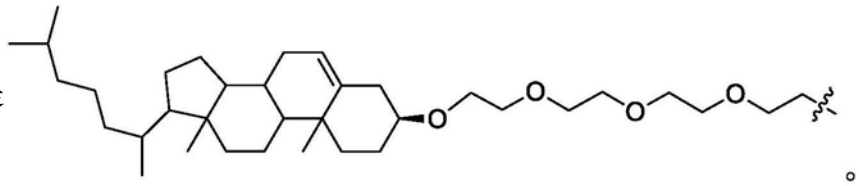
[2512] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯基。在一些实施方案中，R^1是取代的苯基。在一些实施方案中，R^1是苯基。

[2513] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_3-C_{10}碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的单环碳环基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环庚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环己基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环戊基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环丁基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的环丙基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的双环碳环基。

[2514] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}多环烃。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{50}多环烃，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的  。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是任选取代的  。

[2515] 在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取代的多环烃部分的任选取代的C_1-C_{50}脂族。在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取代的多环烃部分的任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是包含一个或多个任选取代的  、  、  或  的任选取代的C1-C50脂族。在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。

在一些实施方案中，R^1是  。

在一些实施方案中，R^1是  。在一些实施方案中，R^1是  。

[2516] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的芳基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的双环芳基环。

[2517] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[2518] 在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元单环杂芳基环。

[2519] 在一些实施方案中，R^1是具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1选自吡咯基、呋喃基和噻吩基。

[2520] 在一些实施方案中，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个氮原子以及选自硫和氧的另一杂原子的任选取代的5元杂芳基环。示例性R^1基团包括任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[2521] 在一些实施方案中，R^1是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个氮的任选取代的6元杂芳基环。示例性R^1基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[2522] 在某些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中，R^1是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲哚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施方案中，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的氮杂吲哚基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯并咪唑基。在一

些实施方案中，R^1是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的苯并噁唑基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲唑基。在某些实施方案中，R^1是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[2523] 在某些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中，R^1是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的异喹啉基。根据一个方面，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中，R^1是喹唑啉或喹喔啉。

[2524] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂环基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。

[2525] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的杂环基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是具有2个氧原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。

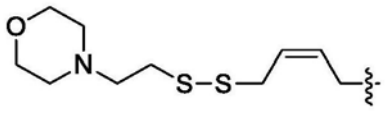
[2526] 在某些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中，R^1是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。在一些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和杂环。

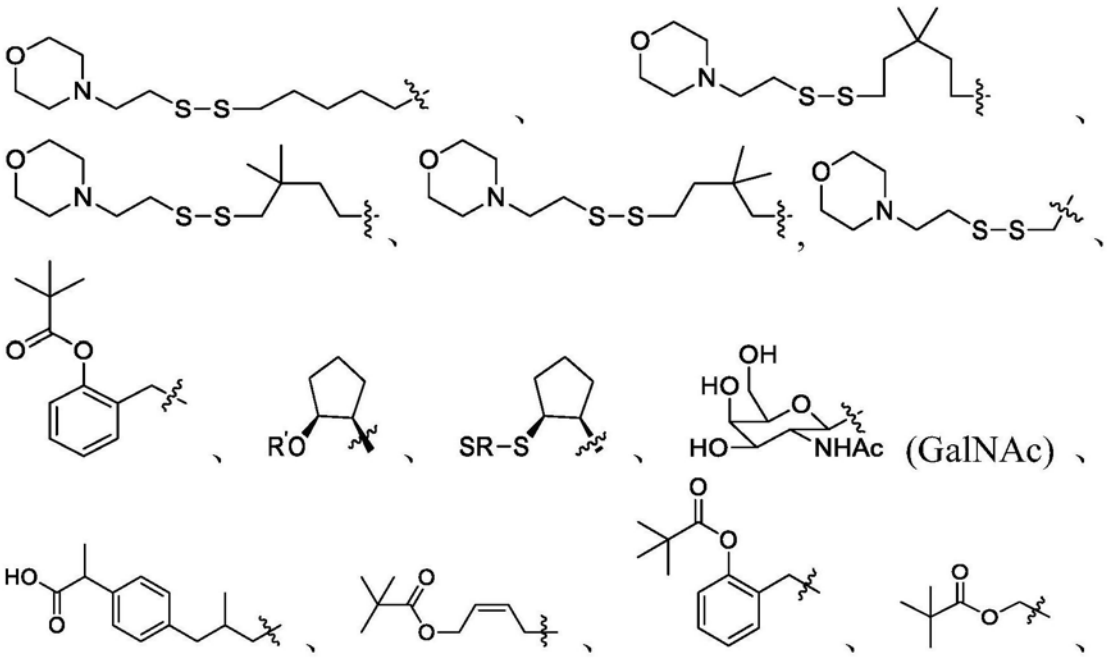
[2527] 在某些实施方案中，R^1是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中，R^1是任选取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

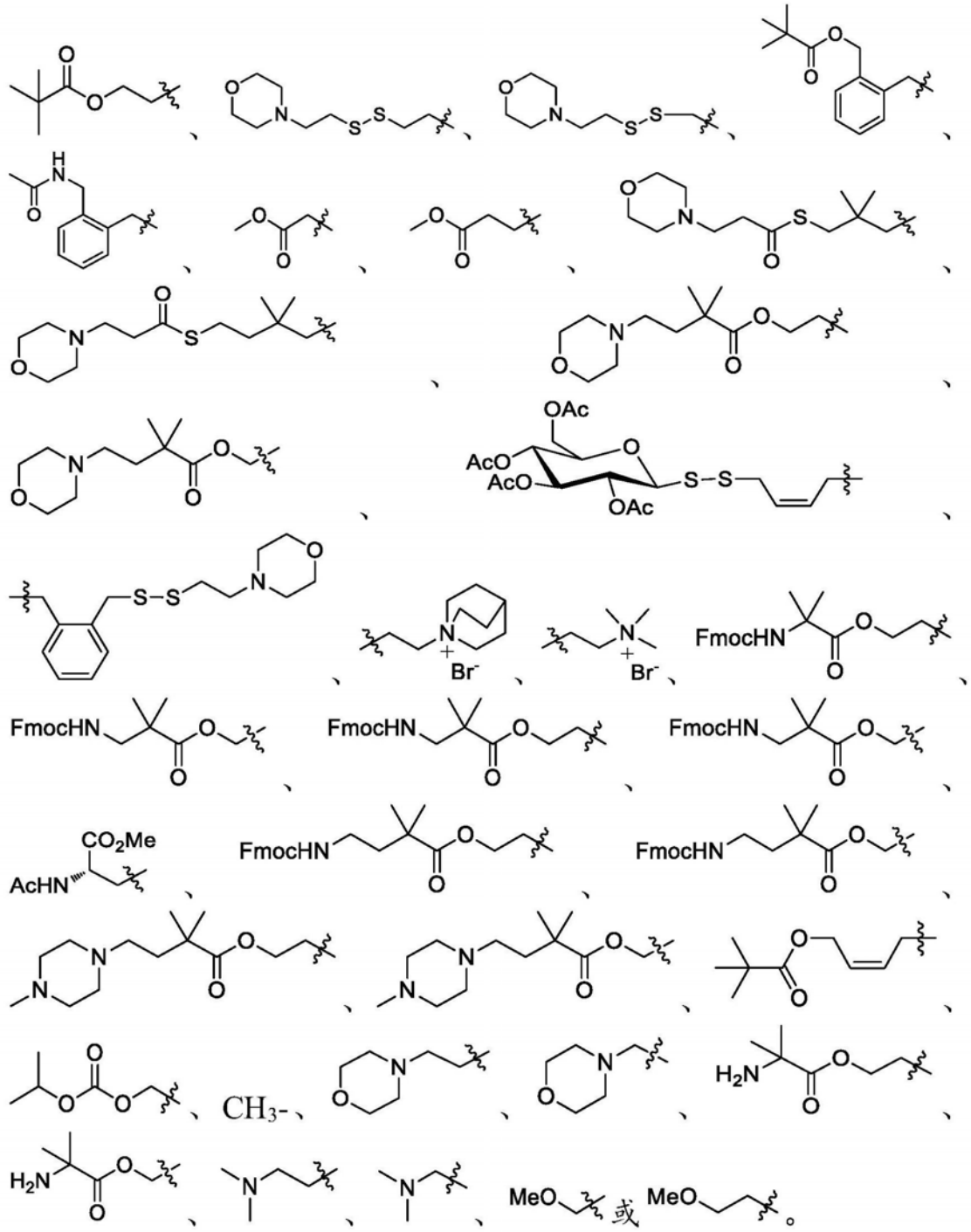
[2528] 在一些实施方案中，R^1是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中，R^1是任选取代的吲哚啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的异吲哚啉基。在一些实施方案中，R^1是任选取代的1,2,3,4-四

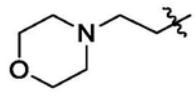
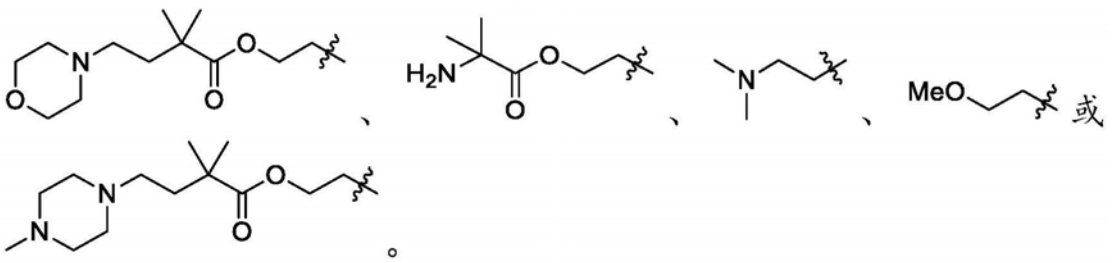
氢喹啉。在一些实施方案中，R^1是任选取代的1,2,3,4-四氢异喹啉。

[2529] 在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替代：任选地-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_1-C_{10}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选地-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R′各自独立地如上所定义并如本文所述。

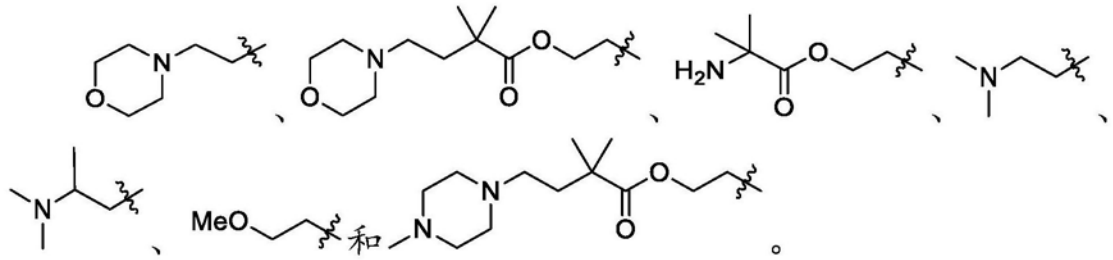
[2530] 在一些实施方案中，R^1是  、



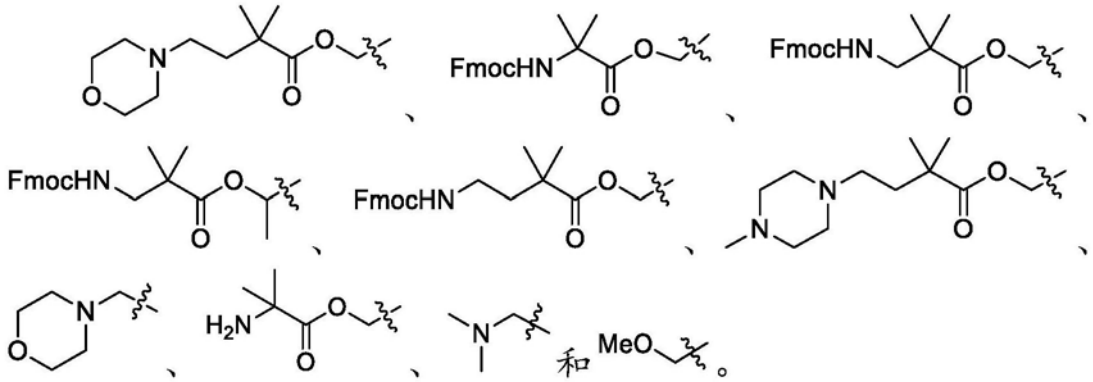
[2531] 

[2532] 在一些实施方案中，R^1是CH_3-、  、  。

[2533] 在一些实施方案中，R^1包含连接到L的末端任选取代的-$(CH_2)_2$-部分。此类R^1基团的实例如下所示：

[2534] 

[2535] 在一些实施方案中，R^1包含连接到L的末端任选取代的-(CH_2)-部分。此类R^1基团的实例如下所示：

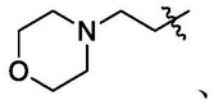
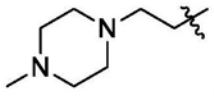
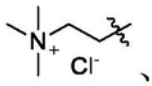
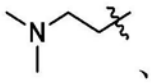
[2536] 

[2537] 在一些实施方案中，R^1是-S-R^{L2}，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R′和-Cy-各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是-S-R^{L2}，其中硫原子与L基团中的硫原子连接。

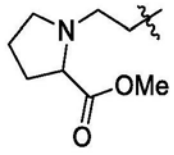
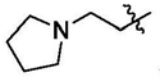
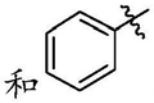
[2538] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R′和-Cy-各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的G连接。在一些实施方案中，R^1是-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的硫原子连接。

[2539] 在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9烷基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9烯基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9炔基。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚杂环基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚芳基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个

亚甲基单元任选且独立地被任选取代的亚杂芳基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被任选取代的C_3-C_{10}亚碳环基替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中两个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。在一些实施方案中，R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中两个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-或-C(O)-替代。以下描绘示例性R^{L2}基团：

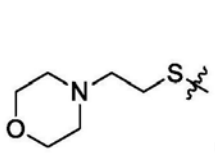
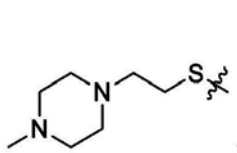
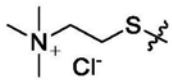
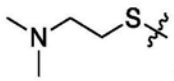
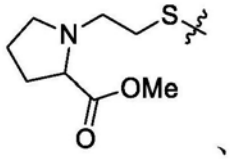





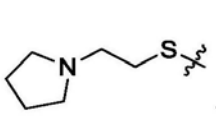
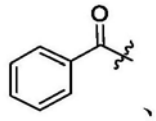
[2540]

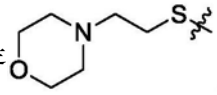
和。

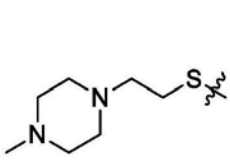
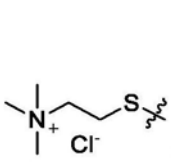
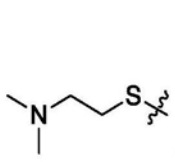
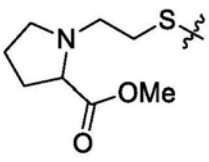
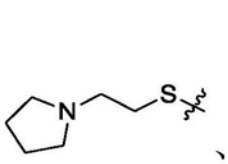
[2541] 在一些实施方案中，R^1是氢或选自以下的任选取代的基团：

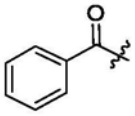






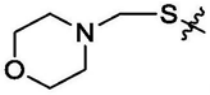
-S-(C_1-C_{10}脂族)、C_1-C_{10}脂族、芳基、C_1-C_6杂烷基、杂芳基和杂环基。在一些实施方案中，R^1是

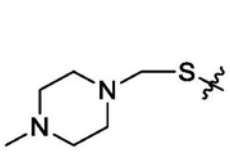
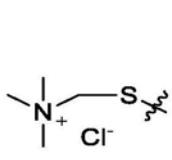
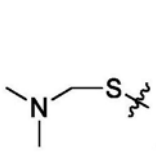
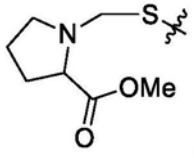




或-S-(C_1-C_{10}脂族)。在一些实施方案中，R^1是

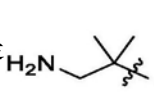
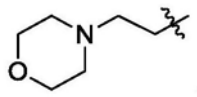
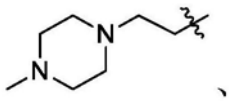


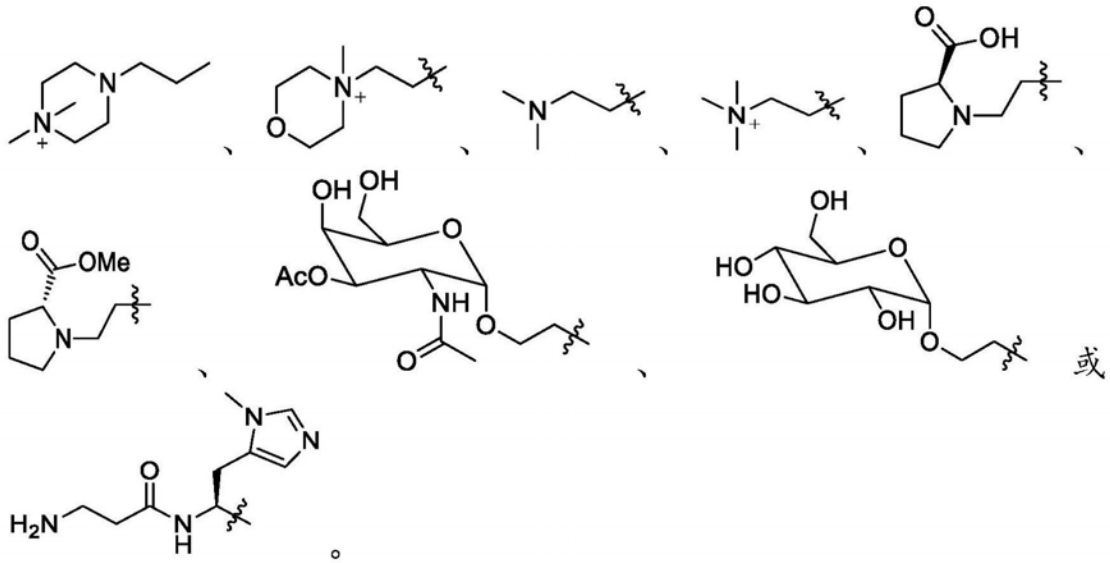





或。

[2542] 在一些实施方案中，R^1是选自以下的任选取代的基团：-S-(C_1-C_6脂族)、C_1-C_{10}脂族、C_1-C_6杂脂族、芳基、杂环基和杂芳基。

[2543] 在一些实施方案中，R^1是



[2544] 在一些实施方案中，上文和本文所述的R^1实施方案中的硫原子与上文和本文所述的L实施方案中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。在一些实施方案中，上文和本文所述的R^1实施方案中的-C(O)-部分与上文和本文所述的L实施方案中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。

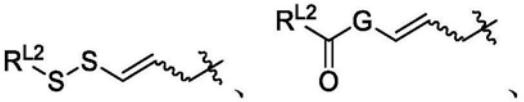
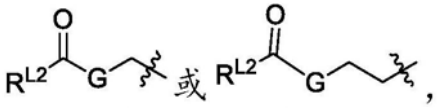
[2545] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是上文和本文所述的L实施方案和R^1实施方案的任何组合。

[2546] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-R^1$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2547] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^4-G-R^1$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

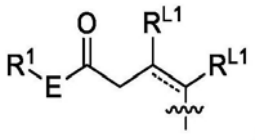
[2548] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2549] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-L^3-G-C(O)-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2550] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是  、  或，其中R^{L2}是任选取代的C_1-C_9脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、$-C(R')_2-$、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且G各自独立地如上所定义并如本文所述。

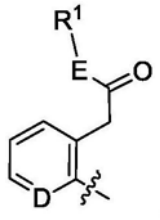
[2551] 在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-R^{L3}-S-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，$-L-R^1$是$-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}$，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2552] 在一些实施方案中，$-L-R^1$具有以下结构：

[2553]  ，

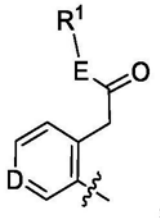
[2554] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2555] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2556] 

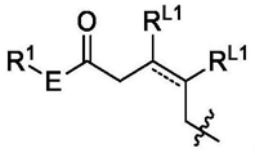
[2557] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2558] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2559] 

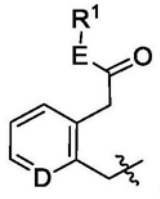
[2560] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2561] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2562] 

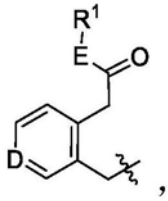
[2563] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2564] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2565] 

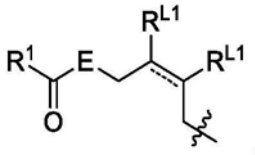
[2566] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2567] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2568] 

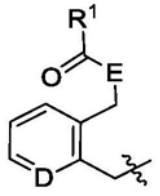
[2569] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2570] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2571] 

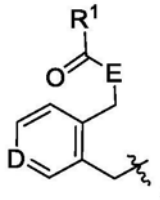
[2572] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2573] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2574] 

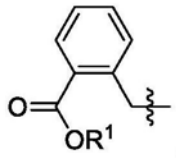
[2575] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2576] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2577] 

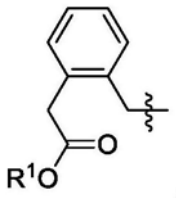
[2578] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2579] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2580] 

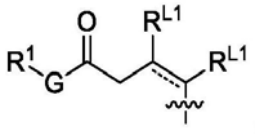
[2581] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2582] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2583] 

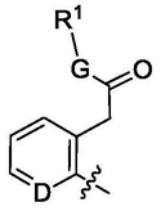
[2584] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2585] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2586] 

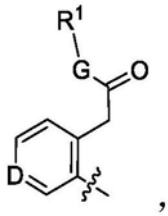
[2587] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2588] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2589] 

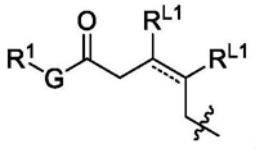
[2590] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2591] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2592] 

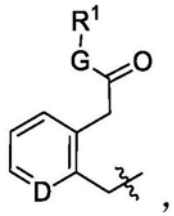
[2593] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2594] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2595] 

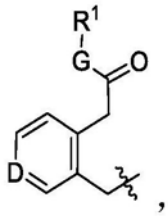
[2596] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2597] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2598] 

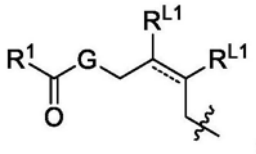
[2599] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2600] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2601] 

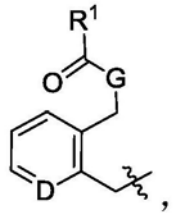
[2602] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2603] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2604] 

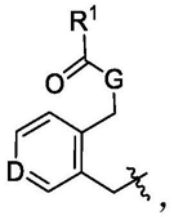
[2605] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2606] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2607] 

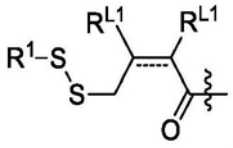
[2608] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2609] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2610] 

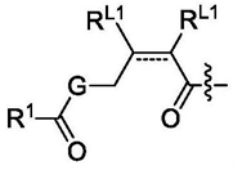
[2611] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2612] 在一些实施方案中，-L-R^1具有以下结构：

[2613] 

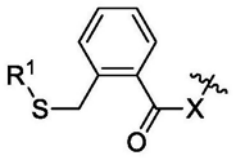
[2614] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2615] 在一些实施方案中，L具有以下结构：

[2616] 

[2617] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

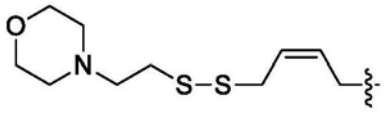
[2618] 在一些实施方案中，-X-L-R^1具有以下结构：

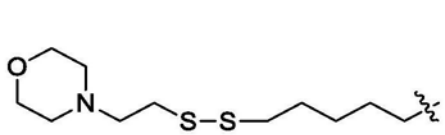
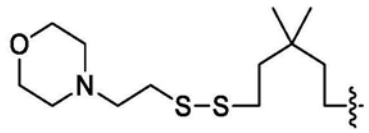
[2619] 

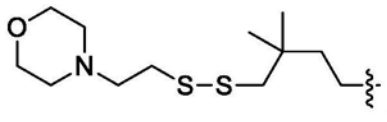
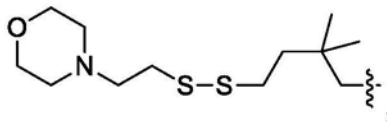
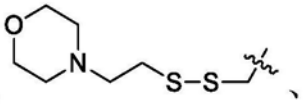
[2620] 其中：

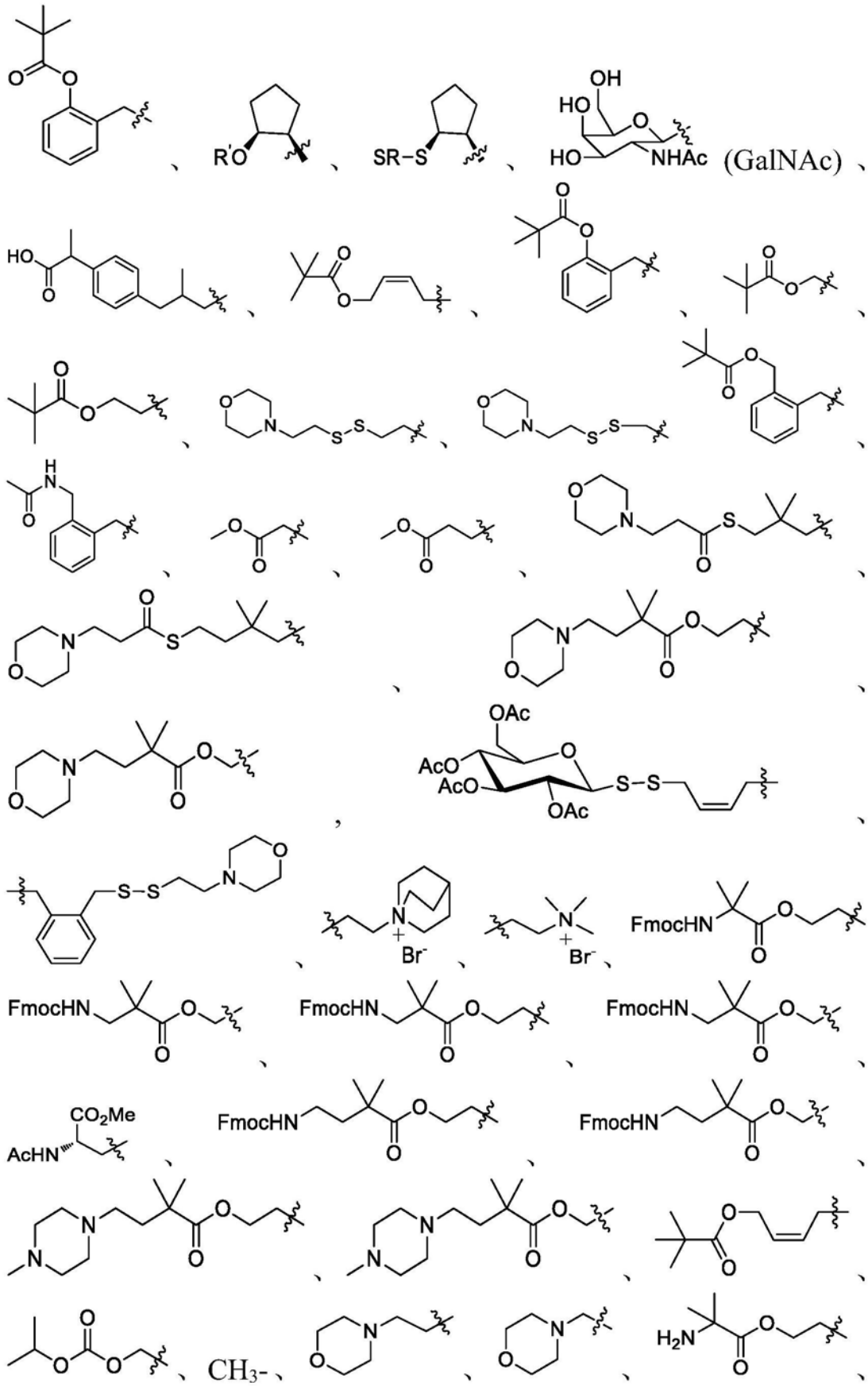
[2621] 苯基环是任选取代的，并且

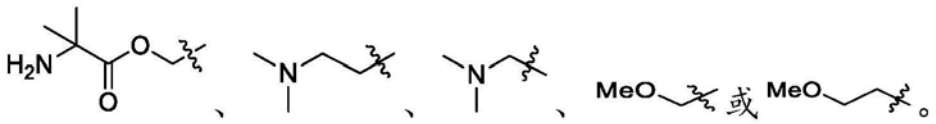
[2622] R^1和X各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2623] 在一些实施方案中，-L-R^1是  、

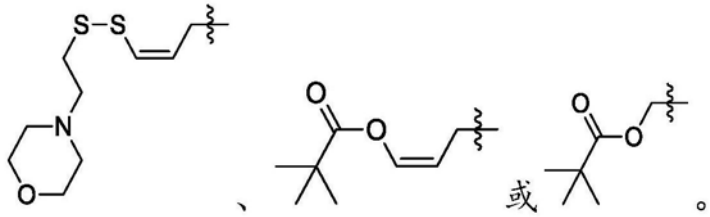
 、  、

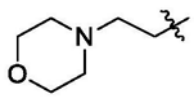
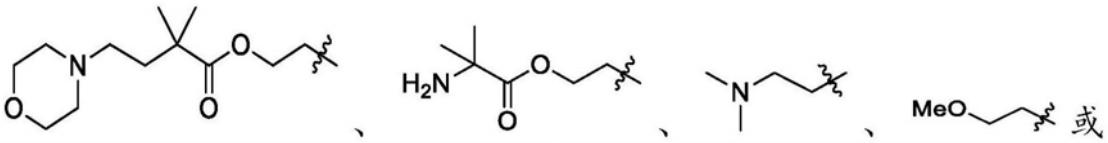
 、  、  、

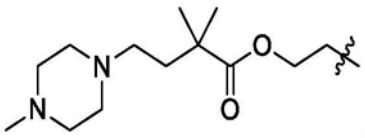
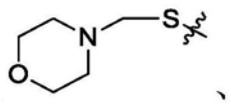
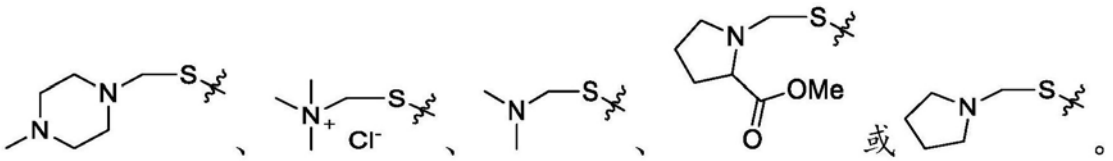
[2624] 
R'O
SR–S
OH
HO
HO
NHAc
(GalNAc)
HO
O
N
S
S
H
N
O
OAc
AcO
AcO
OAc
S–S
Br⁻
FmocHN
CO2Me
AcHN
CH3-
H2N

[2625] 

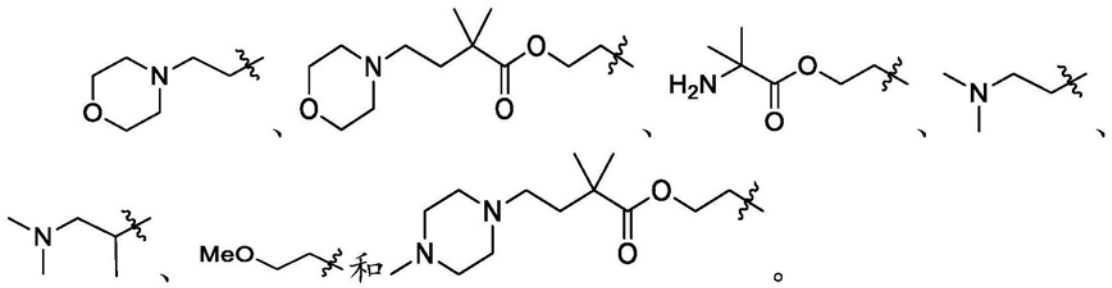
[2626] 在一些实施方案中，-L-R^1是：

[2627] 

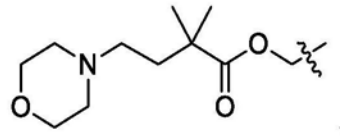
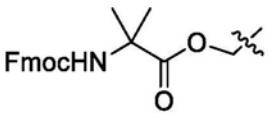
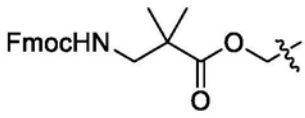
[2628] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、  、 

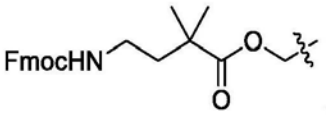
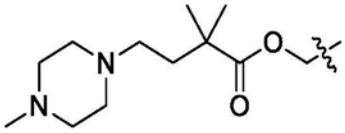
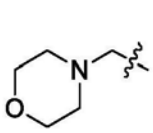
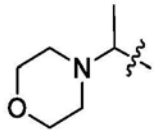
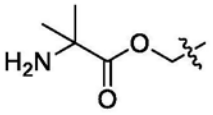
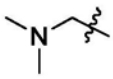
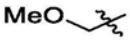
 在一些实施方案中，-L-R^1是  、  。

[2629] 在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端任选取代的-$(CH_2)_2$-部分。在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端-$(CH_2)_2$-部分。此类-L-R^1部分的实例如下所示：

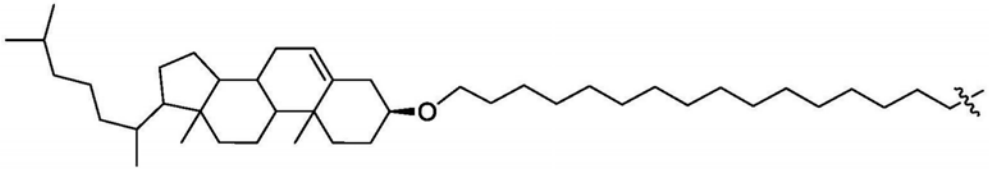
[2630] 

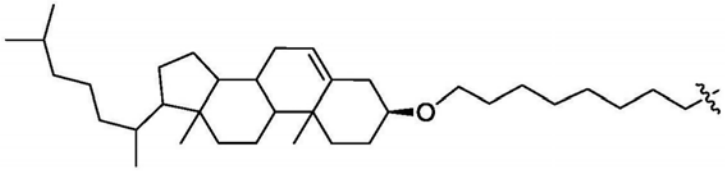
[2631] 在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端任选取代的-(CH_2)-部分。在一些实施方案中，-L-R^1包含连接到X的末端-(CH_2)-部分。此类-L-R^1部分的实例如下所示：

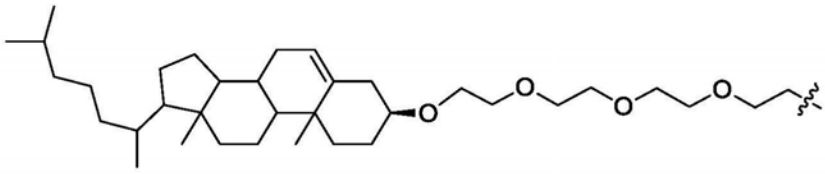

、 
、 
、

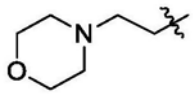
[2632] 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
。

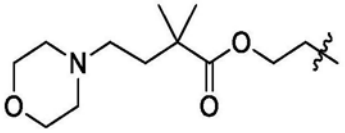
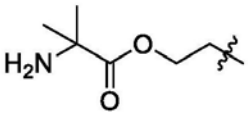
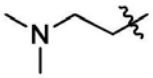
[2633] 在一些实施方案中，-L-R^1是

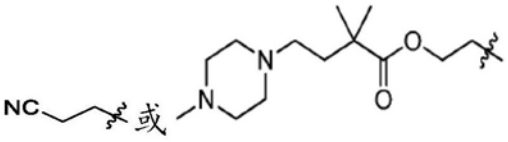

、

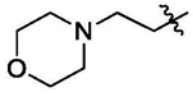
[2634] 
或

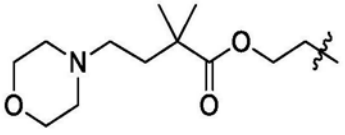
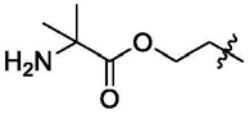
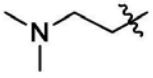
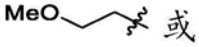

。

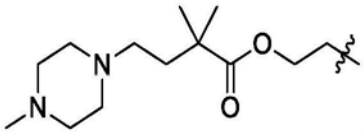
[2635] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、 
、

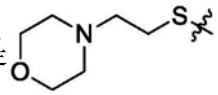
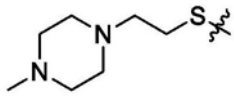
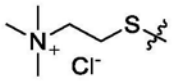
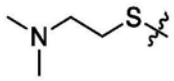
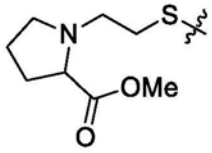
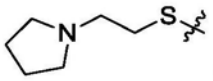
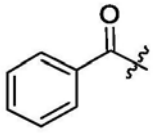

、 
、 
、 
、

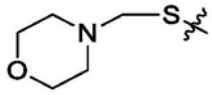
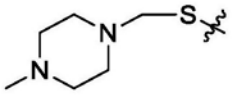
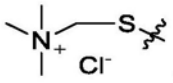
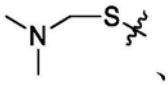
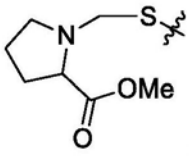
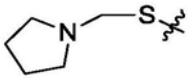

；并且X是-S-。

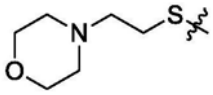
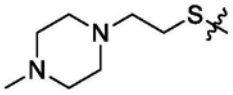
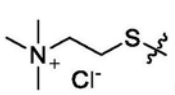
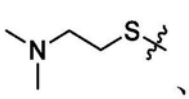
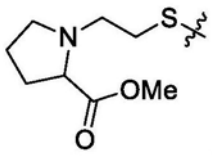
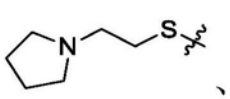
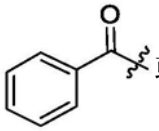
[2636] 在一些实施方案中，-L-R^1是CH_3-、 
、

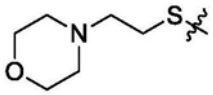
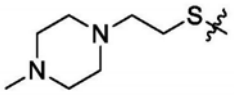
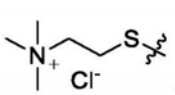
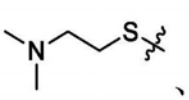
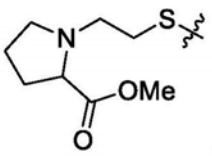
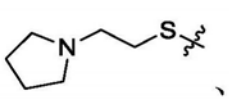
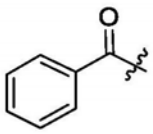
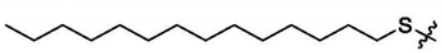
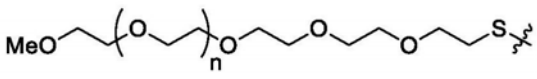

、 
、 
、 
或

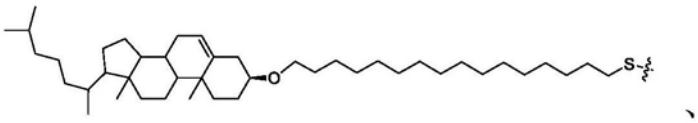
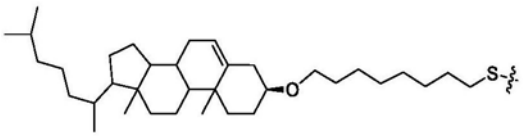
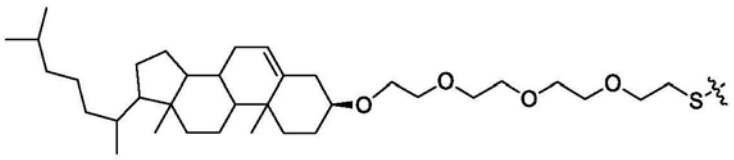

X是-S-,W是O,Y是-O-,并且Z是-O-。

[2637] 在一些实施方案中,R^1是  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族)。

[2638] 在一些实施方案中,R^1是  、  、  、  、  或  。

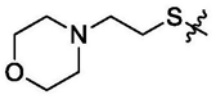
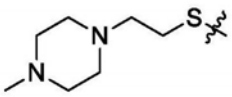
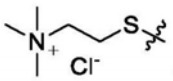
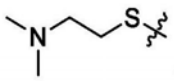
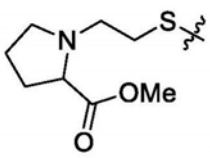
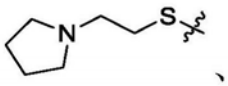
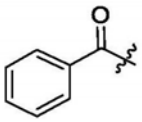
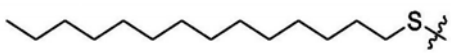
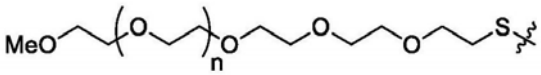
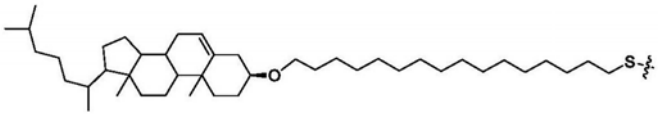
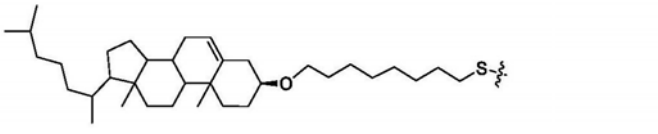
[2639] 在一些实施方案中,X是-O-或-S-,并且R^1是  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族)。

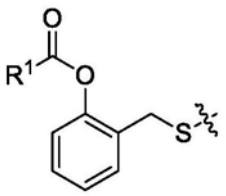
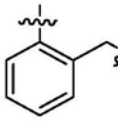
[2640] 在一些实施方案中,X是-O-或-S-,并且R^1是  、  、  、  、  、  、  、  、  、

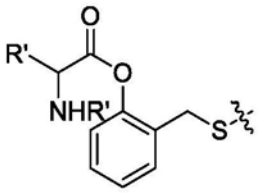
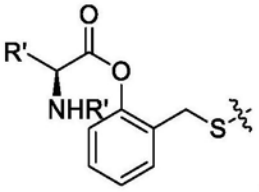
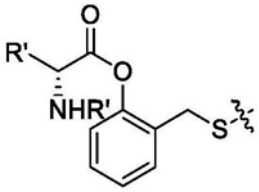
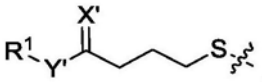
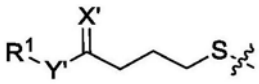
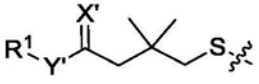
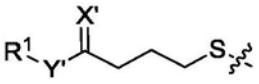
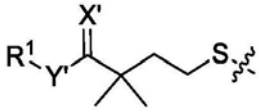
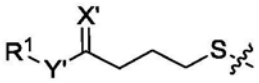
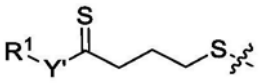
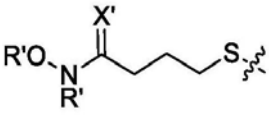
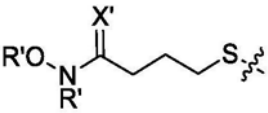
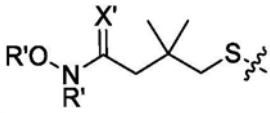
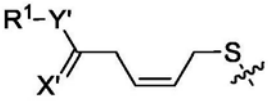
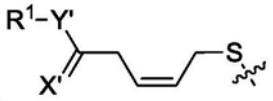
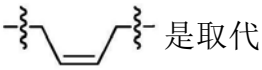
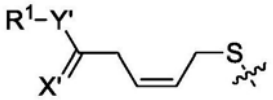
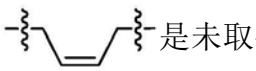

、

、

、-S-(C1-C10脂族)或-S-(C1-C50脂族)。

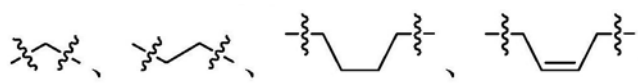
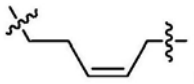
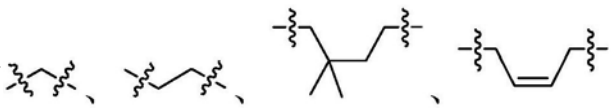
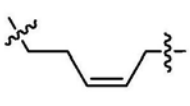
[2641] 在一些实施方案中,L是共价键,并且-L-R^1是R^1。

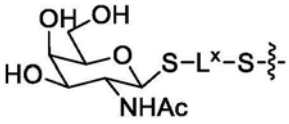
[2642] 在一些实施方案中,-L-R^1不是氢。

[2643] 在一些实施方案中,-X-L-R^1是,R^1是

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、-S-(C1-C10脂族)或-S-(C1-C50脂族)。

[2644] 在一些实施方案中,-X-L-R1具有结构

其中

部分是任

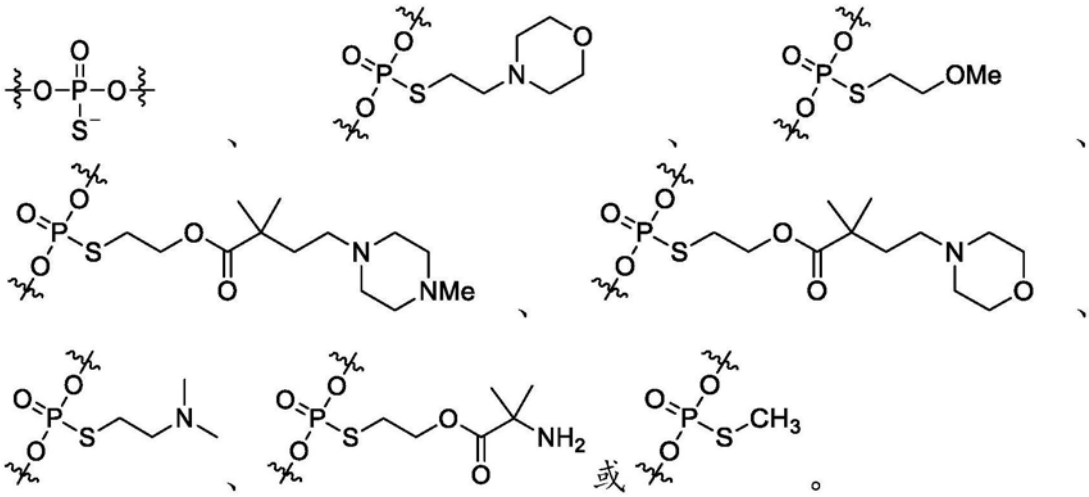
选取代的。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1具有结构  ，其中X′是O或S，Y′是-O-、-S-或-NR′-，并且  部分是任选取代的。在一些实施方案中，Y′为-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1具有结构  ，其中X′是O或S，并且  部分是任选取代的。在一些实施方案中，  是  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是任选取代的。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是取代的。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  ，其中  是未取代的。

[2645] 在一些实施方案中，-X-L-R^1是R^1-C(O)-S-L^x-S-，其中L^x是选自以下的任选取代的基团：  和  。在一些实施方案中，L^x是  和  。在一些实施方案中，-X-L-R^1是$(CH_3)_3$C-S-S-L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是R^1-C(=X′)-Y′-C(R)$_2$-S-

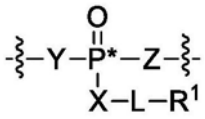
L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是R-C(=X′)-Y′-CH_2-S-L^x-S-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是  。

[2646] 如本领域技术人员将了解的，本文所述的许多-X-L-R^1基团是可切割的，并且在向受试者施用之后可转化成-X^-。在一些实施方案中，-X-L-R^1是可切割的。在一些实施方案中，-X-L-R^1基团是-S-L-R^1，并且在向受试者施用之后转化成-S-。在一些实施方案中，转化为由受试者的酶促进。如本领域技术人员所了解的，确定-S-L-R^1基团在施用之后是否转化成-S^-的方法在本领域中是广泛已知并实施的，包括用于研究药物代谢和药物动力学的那些方法。

[2647] 在一些实施方案中，具有式I的结构的核苷酸间键联是



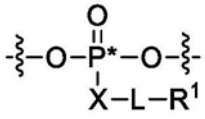
[2648] 在一些实施方案中，式I核苷酸间键联具有式I-a结构：

[2649] 

(I-a)

[2650] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

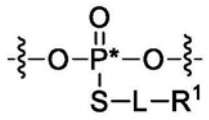
[2651] 在一些实施方案中，式I核苷酸间键联具有式I-b结构：

[2652] 

(I-b)

[2653] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[2654] 在一些实施方案中，式I核苷酸间键联是具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联：

[2655] 

(I-c)

[2656] 其中：

[2657] P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp；

[2658] L是共价键或任选取代的直链或支链C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[2659] R^1是卤素、R或任选取代的C_1-C_{50}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[2660] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或者：

[2661] 同一氮上的两个R′及它们的居间原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环，或者

[2662] 同一碳上的两个R′及它们的居间原子一起形成任选取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

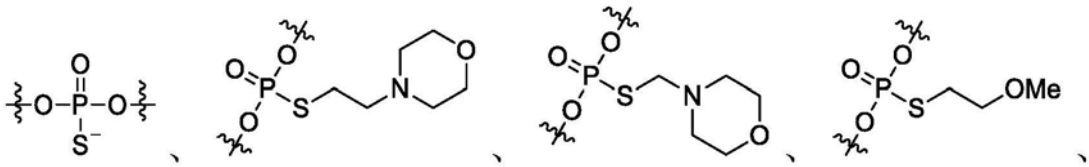
[2663] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选取代的二价环；

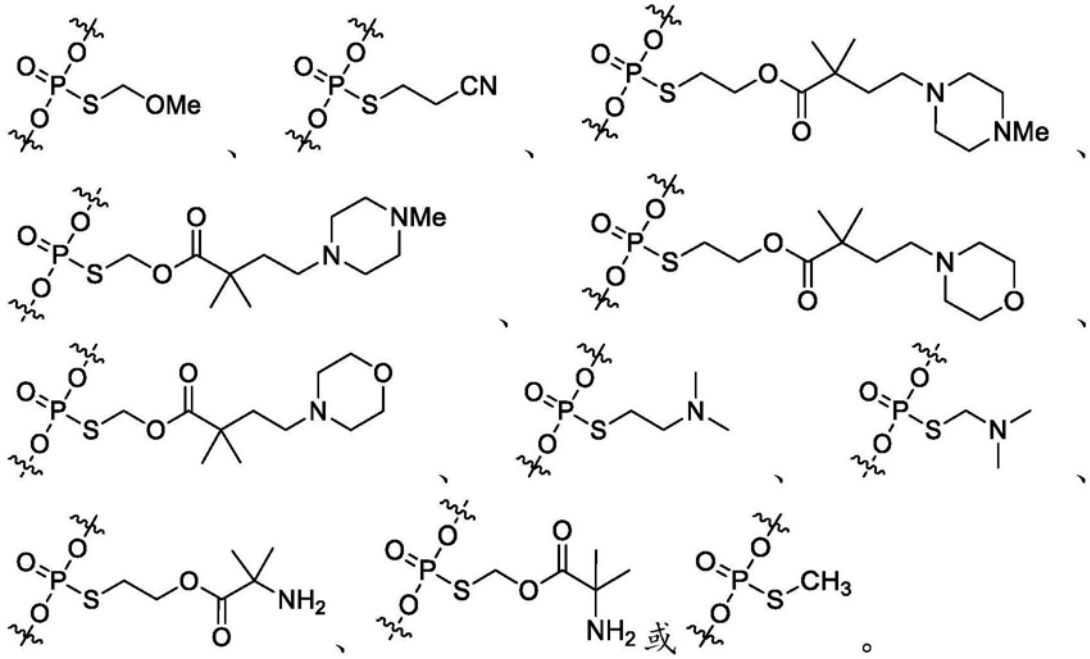
[2664] R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团；

[2665] -§-各自独立地表示与核苷的连接；并且

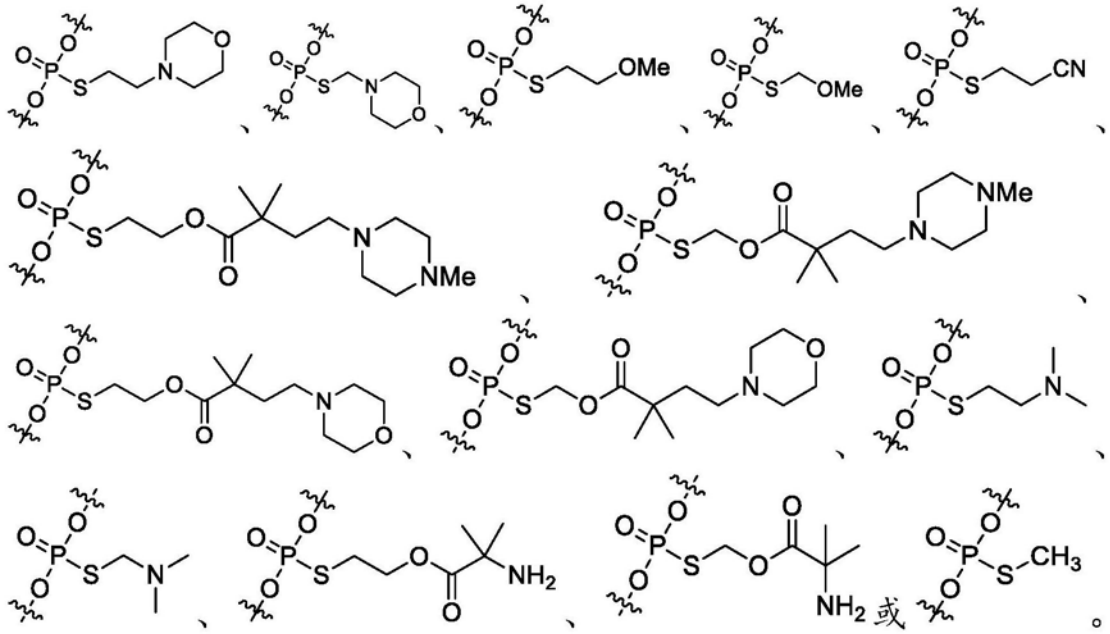
[2666] 当L是共价键时，R^1不是-H。

[2667] 在一些实施方案中，具有式I的结构的核苷酸间键联是



[2668] 

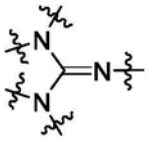
[2669] 在一些实施方案中，具有式I-c结构的核苷酸间键联是

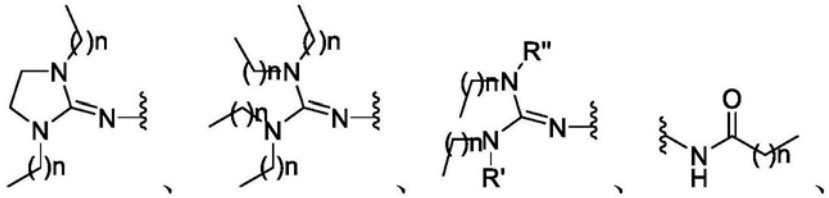
[2670] 

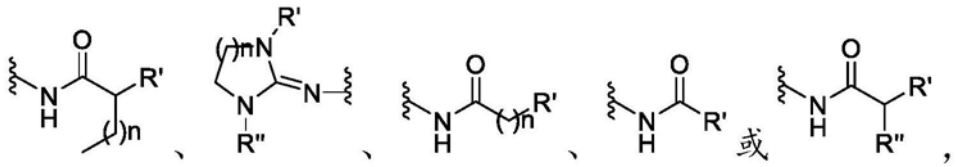
[2671] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个磷酸二酯键联和一个或多个具有式I-a、I-b或I-c的修饰的核苷酸间键联。

[2672] 在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间

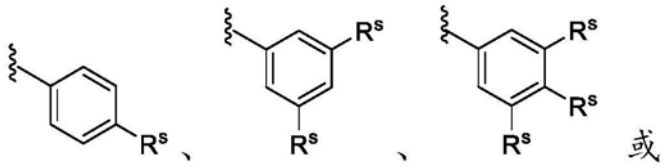
键联和至少五个具有式I-c的结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，-X-L-R^1为-R，在一些实施方案中，R为-CH_3。在一些实施方案中，R是-CH_2CH_3。在一些实施方案中，R是-$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R是-CH_2OCH_3。在一些实施方案中，R是$CH_3CH_2OCH_2$-。在一些实施方案中，R是$PhCH_2OCH_2$-。在一些实施方案中，R是$HC{\equiv}C\text{-}CH_2$-。在一些实施方案中，R是$H_3C\text{-}C{\equiv}C\text{-}CH_2$-。在一些实施方案中，R是$CH_2{=}CHCH_2$-。在一些实施方案中，R是$CH_3SCH_2$-。在一些实施方案中，R是-$CH_2COOCH_3$。在一些实施方案中，R是-$CH_2COOCH_2CH_3$。在一些实施方案中，R是-$CH_2CONHCH_3$。

[2673] 在一些实施方案中，-X-L-R^1包含胍部分。在一些实施方案中，-X-L-R^1是或包含  在一些实施方案中，-X-L-R^1是-L-W^z，其中W^z选自

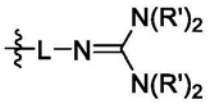




其中R″是R′，并且n是0-15。在一些实施方案中，R′和R″独立地是 



在一些实施方案中，L是-O-CH_2CH_2-。在一些实施方案中，n是0-3。在一些实施方案中，R^s各自独立地是-H、-OCH_3、-F、-CN、-CH_3、-NO_2、-CF_3或-OCF_3。在一些实施方案中，R′和R″相同。在一些实施方案中，R′和R″不同。

[2674] 在一些实施方案中，在一些实施方案中，-X-L-R^1是  其中R′各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，两个不同氮原子上的两个R′一起形成如本公开所述的任选取代的环。在一些实施方案中，环是饱和的。在一些实施方案中，环是单环的。在一些实施方案中，环是3-10元的。在一些实施方案中，环是3元的。在一些实施方案中，环是4元的。在一些实施方案中，环是5元的。在一些实施方案中，环是6元的。在一些实施方案中，环是7元的。在一些实施方案中，环除了两个氮原子之外没有其他环杂原子。

[2675] 在一些实施方案中，-X-L-R^1是任选取代的炔基。在一些实施方案中，-X-L-R^1是-$C{\equiv}CH$。在一些实施方案中，炔基，例如-$C{\equiv}CH$，可以通过各种反应与多种试剂反应以提供进

一步的修饰。例如，在一些实施方案中，炔基可通过点击化学与叠氮化物反应。在一些实施方案中，叠氮化物具有结构R^1-N_3。

[2676] 在一些实施方案中，Z是O。在一些实施方案中，Z是S。在一些实施方案中，Z是-N(-L-R^1)-。在一些实施方案中，Z是如本公开所述的L。

[2677] 在一些实施方案中，Y是O并且Z是O。在一些实施方案中，Y是O，Z是O，并且X是S。在一些实施方案中，P^L是P(=W)，Y是O，Z是O，并且X是S。在一些实施方案中，P^L是P(=W)，Y是O，Z是O，并且X是S。在一些实施方案中，P^L是P(=O)，Y是O，Z是O，并且X是S。在一些实施方案中，P^L是P(=S)，Y是O，Z是O，并且X是O。

[2678] 在一些实施方案中，a是1-1000。在一些实施方案中，a是1-200。在一些实施方案中，a是1-100。在一些实施方案中，a是1-90。在一些实施方案中，a是1-80。在一些实施方案中，a是1-70。在一些实施方案中，a是1-60。在一些实施方案中，a是1-50。在一些实施方案中，a是1-40。在一些实施方案中，a是1-35。在一些实施方案中，a是1-30。在一些实施方案中，a是1-29。在一些实施方案中，a是1-28。在一些实施方案中，a是1-27。在一些实施方案中，a是1-26。在一些实施方案中，a是1-25。在一些实施方案中，a是1-24。在一些实施方案中，a是1-23。在一些实施方案中，a是1-22。在一些实施方案中，a是1-21。在一些实施方案中，a是1-20。在一些实施方案中，a是1-19。在一些实施方案中，a是1-18。在一些实施方案中，a是1-17。在一些实施方案中，a是1-16。在一些实施方案中，a是1-15。在一些实施方案中，a是1-14。在一些实施方案中，a是1-13。在一些实施方案中，a是1-12。在一些实施方案中，a是1-11。在一些实施方案中，a是1-10。在一些实施方案中，a是1-9。在一些实施方案中，a是1-8。在一些实施方案中，a是1-7。在一些实施方案中，a是1-6。在一些实施方案中，a是1-5。在一些实施方案中，a是1-4。在一些实施方案中，a是1-3。在一些实施方案中，a是1-2。在一些实施方案中，a是4-30。在一些实施方案中，a是4-29。在一些实施方案中，a是4-28。在一些实施方案中，a是4-27。在一些实施方案中，a是4-26。在一些实施方案中，a是4-25。在一些实施方案中，a是4-24。在一些实施方案中，a是4-23。在一些实施方案中，a是4-22。在一些实施方案中，a是4-21。在一些实施方案中，a是4-20。在一些实施方案中，a是4-19。在一些实施方案中，a是4-18。在一些实施方案中，a是4-17。在一些实施方案中，a是4-16。在一些实施方案中，a是4-15。在一些实施方案中，a是4-14。在一些实施方案中，a是9-30。在一些实施方案中，a是9-29。在一些实施方案中，a是9-28。在一些实施方案中，a是9-27。在一些实施方案中，a是9-26。在一些实施方案中，a是9-25。在一些实施方案中，a是9-24。在一些实施方案中，a是9-23。在一些实施方案中，a是9-22。在一些实施方案中，a是9-21。在一些实施方案中，a是9-20。在一些实施方案中，a是9-19。在一些实施方案中，a是9-18。在一些实施方案中，a是9-17。在一些实施方案中，a是9-16。在一些实施方案中，a是9-15。在一些实施方案中，a是9-14。在一些实施方案中，a是14-30。在一些实施方案中，a是14-29。在一些实施方案中，a是14-28。在一些实施方案中，a是14-27。在一些实施方案中，a是14-26。在一些实施方案中，a是14-25。在一些实施方案中，a是14-24。在一些实施方案中，a是14-23。在一些实施方案中，a是14-22。在一些实施方案中，a是14-21。在一些实施方案中，a是14-20。在一些实施方案中，a是14-19。在一些实施方案中，a是14-18。在一些实施方案中，a是14-17。在一些实施方案中，a是14-16。在一些实施方案中，a是14-15。

[2679] 在一些实施方案中，a是1。在一些实施方案中，a是2。在一些实施方案中，a是3。在

一些实施方案中，a是4。在一些实施方案中，a是5。在一些实施方案中，a是6。在一些实施方案中，a是7。在一些实施方案中，a是8。在一些实施方案中，a是9。在一些实施方案中，a是10。在一些实施方案中，a是11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。在一些实施方案中，a是至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。在一些实施方案中，a是10至30。

[2680] 在一些实施方案中，b是1-1000。在一些实施方案中，b是1-200。在一些实施方案中，b是1-100。在一些实施方案中，b是1-90。在一些实施方案中，b是1-80。在一些实施方案中，b是1-70。在一些实施方案中，b是1-60。在一些实施方案中，b是1-50。在一些实施方案中，b是1-40。在一些实施方案中，b是1-35。在一些实施方案中，b是1-30。在一些实施方案中，b是1-29。在一些实施方案中，b是1-28。在一些实施方案中，b是1-27。在一些实施方案中，b是1-26。在一些实施方案中，b是1-25。在一些实施方案中，b是1-24。在一些实施方案中，b是1-23。在一些实施方案中，b是1-22。在一些实施方案中，b是1-21。在一些实施方案中，b是1-20。

[2681] 在一些实施方案中，b是1。在一些实施方案中，b是2。在一些实施方案中，b是3。在一些实施方案中，b是4。在一些实施方案中，b是5。在一些实施方案中，b是6。在一些实施方案中，b是7。在一些实施方案中，b是8。在一些实施方案中，b是9。在一些实施方案中，b是10。在一些实施方案中，b是11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。在一些实施方案中，b是10至30。在一些实施方案中，b是至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。在一些实施方案中，b是至少5。在一些实施方案中，b是至少10。在一些实施方案中，b是至少15。在一些实施方案中，b是至少20。

[2682] 在一些实施方案中，z是1-1000。在一些实施方案中，z是1-200。在一些实施方案中，z是1-100。在一些实施方案中，z是1-90。在一些实施方案中，z是1-80。在一些实施方案中，z是1-70。在一些实施方案中，z是1-60。在一些实施方案中，z是1-50。在一些实施方案中，z是1-40。在一些实施方案中，z是1-35。在一些实施方案中，z是1-30。在一些实施方案中，z是1-29。在一些实施方案中，z是1-28。在一些实施方案中，z是1-27。在一些实施方案中，z是1-26。在一些实施方案中，z是1-25。在一些实施方案中，z是1-24。在一些实施方案中，z是1-23。在一些实施方案中，z是1-22。在一些实施方案中，z是1-21。在一些实施方案中，z是1-20。在一些实施方案中，z是1-19。在一些实施方案中，z是1-18。在一些实施方案中，z是1-17。在一些实施方案中，z是1-16。在一些实施方案中，z是1-15。在一些实施方案中，z是1-14。在一些实施方案中，z是1-13。在一些实施方案中，z是1-12。在一些实施方案中，z是1-11。在一些实施方案中，z是1-10。在一些实施方案中，z是4-30。在一些实施方案中，z是4-29。在一些实施方案中，z是4-28。在一些实施方案中，z是4-27。在一些实施方案中，z是4-26。在一些实施方案中，z是4-25。在一些实施方案中，z是4-24。在一些实施方案中，z是4-23。在一些实施方案中，z是4-22。在一些实施方案中，z是4-21。在一些实施方案中，z是4-20。在一些实施方案中，z是4-19。在一些实施方案中，z是4-18。在一些实施方案中，z是4-17。在一些实施方案中，z是4-16。在一些实施方案中，z是4-15。在一些实施方案中，z是4-14。在一些实施方案中，z是9-30。在一些实施方案中，z是9-29。在一些实施方案中，z是9-28。在一些实施方案中，z是9-27。在一些实施方案中，z是9-26。在一些实施方案

中，z是9-25。在一些实施方案中，z是9-24。在一些实施方案中，z是9-23。在一些实施方案中，z是9-22。在一些实施方案中，z是9-21。在一些实施方案中，z是9-20。在一些实施方案中，z是9-19。在一些实施方案中，z是9-18。在一些实施方案中，z是9-17。在一些实施方案中，z是9-16。在一些实施方案中，z是9-15。在一些实施方案中，z是9-14。在一些实施方案中，z是14-30。在一些实施方案中，z是14-29。在一些实施方案中，z是14-28。在一些实施方案中，z是14-27。在一些实施方案中，z是14-26。在一些实施方案中，z是14-25。在一些实施方案中，z是14-24。在一些实施方案中，z是14-23。在一些实施方案中，z是14-22。在一些实施方案中，z是14-21。在一些实施方案中，z是14-20。在一些实施方案中，z是14-19。在一些实施方案中，z是14-18。在一些实施方案中，z是14-17。在一些实施方案中，z是14-16。在一些实施方案中，z是14-15。

[2683] 在一些实施方案中，z是1。在一些实施方案中，z是2。在一些实施方案中，z是3。在一些实施方案中，z是4。在一些实施方案中，z是5。在一些实施方案中，z是6。在一些实施方案中，z是7。在一些实施方案中，z是8。在一些实施方案中，z是9。在一些实施方案中，z是10。在一些实施方案中，z是11。在一些实施方案中，z是12。在一些实施方案中，z是13。在一些实施方案中，z是14。在一些实施方案中，z是15。在一些实施方案中，z是16。在一些实施方案中，z是17。在一些实施方案中，z是18。在一些实施方案中，z是19。在一些实施方案中，z是20。在一些实施方案中，z是21。在一些实施方案中，z是22。在一些实施方案中，z是23。在一些实施方案中，z是24。在一些实施方案中，z是25。在一些实施方案中，z是26。在一些实施方案中，z是27。在一些实施方案中，z是28。在一些实施方案中，z是29。在一些实施方案中，z是30。在一些实施方案中，z是至少2。在一些实施方案中，z是至少3。在一些实施方案中，z是至少4。在一些实施方案中，z是至少5。在一些实施方案中，z是至少6。在一些实施方案中，z是至少7。在一些实施方案中，z是至少8。在一些实施方案中，z是至少9。在一些实施方案中，z是至少10。在一些实施方案中，z是至少11。在一些实施方案中，z是至少12。在一些实施方案中，z是至少13。在一些实施方案中，z是至少14。在一些实施方案中，z是至少15。在一些实施方案中，z是至少16。在一些实施方案中，z是至少17。在一些实施方案中，z是至少18。在一些实施方案中，z是至少19。在一些实施方案中，z是至少20。在一些实施方案中，z是至少21。在一些实施方案中，z是至少22。在一些实施方案中，z是至少23。在一些实施方案中，z是至少24。在一些实施方案中，z是至少25。在一些实施方案中，z是至少26。在一些实施方案中，z是至少27。在一些实施方案中，z是至少28。在一些实施方案中，z是至少29。在一些实施方案中，z是至少30。

[2684] 在一些实施方案中，a是1，并且b是1。在一些实施方案中，a是1，并且b大于1。在一些实施方案中，b是1，并且a大于1。

[2685] 在一些实施方案中，L^{3E}是-L-。在一些实施方案中，L^{3E}是-L-L-。在一些实施方案中，L^{3E}是共价键。在一些实施方案中，L^{3E}为-O-。

[2686] 在一些实施方案中，R^{3E}是-R′。在一些实施方案中，R^{3E}是-L-R′。在一些实施方案中，R^{3E}是-OR′。在一些实施方案中，R^{3E}是固体支撑体。

[2687] 在一些实施方案中，R^{3E}为-H。在一些实施方案中，$-L^{3}-R^{3E}$为-H。在一些实施方案中，$-L^{3}-R^{3E}$为-OH。

[2688] 在一些实施方案中，R^{3E}是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R^{3E}是任选取代

的C_{1-6}烷基。

[2689] 在一些实施方案中，R^{3E}是-OR′。在一些实施方案中，R^{3E}是-OH。在一些实施方案中，R^{3E}是-OR′，其中R′不是氢。在一些实施方案中，R^{3E}是-OR′，其中R′是任选取代的C_{1-6}烷基。

[2690] 在一些实施方案中，R^{3E}是如本公开所述的3′-末端帽。在一些实施方案中，R^{3E}是$(CAP)_{zz}$。

[2691] 在一些实施方案中，R^{3E}是固体支撑体。在一些实施方案中，R^{3E}是用于寡核苷酸合成的固体支撑体。在一些实施方案中，R^{3E}用于递送。

[2692] 在一些实施方案中，R′是-R。在一些实施方案中，R′是-C(O)R。在一些实施方案中，R′是-CO_2R。在一些实施方案中，R′是-SO_2R。在一些实施方案中，两个或更多个R′与它们的居间原子一起形成任选取代的单环、双环或多环的饱和、部分不饱和的或芳基的3-30元环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，R′是氢。在一些实施方案中，R′不是氢。

[2693] 在一些实施方案中，R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[2694] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[2695] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[2696] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2697] 在一些实施方案中，R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[2698] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[2699] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2700] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2701] 在一些实施方案中，R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-20}杂脂族，C_{6-20}芳基，C_{6-20}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族，具有1-10个独立地

选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基，或者

[2702] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[2703] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2704] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2705] 在一些实施方案中，R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

[2706] 在一些实施方案中，R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-20}杂脂族，C_{6-20}芳基，C_{6-20}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基。

[2707] 在一些实施方案中，R是氢。在一些实施方案中，R不是氢。在一些实施方案中，R是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基环。

[2708] 在一些实施方案中，R是氢或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族，苯基，3-7元饱和或部分不饱和的碳环，8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基的环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环，具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环，或者具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[2709] 在一些实施方案中，R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。

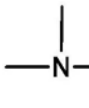
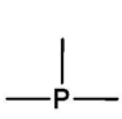
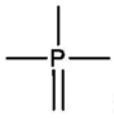
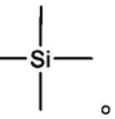
[2710] 在一些实施方案中，R是氢。在一些实施方案中，R是选自C_1-C_6脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。

[2711] 在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-30}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-20}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-15}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-10}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R是任选取代的己基、戊基、丁基、丙基、乙基或甲基。在一些实施方案中，R是任选取代的己基。在一些实施方案中，R是任选取代的戊基。在一些实施方案中，R是任选取代的丁基。在一些实施方案中，R是任选取代的丙基。在一些实施方案中，R为

任选取代的乙基。在一些实施方案中,R是任选取代的甲基。在一些实施方案中,R是己基。在一些实施方案中,R是戊基。在一些实施方案中,R是丁基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是异丙基。在一些实施方案中,R是正丙基。在一些实施方案中,R是叔丁基。在一些实施方案中,R是仲丁基。在一些实施方案中,R是正丁基。

[2712] 在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-30}脂环族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-20}脂环族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-10}脂环族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-6}脂环族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-10}脂环族。在一些实施方案中,R是任选取代的3-30元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的4元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的5元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的6元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{3-30}环烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20元环烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的环庚基。在一些实施方案中,R是环庚基。在一些实施方案中,R是任选取代的环己基。在一些实施方案中,R是环己基。在一些实施方案中,R是任选取代的环戊基。在一些实施方案中,R是环戊基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丁基。在一些实施方案中,R是环丁基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丙基。在一些实施方案中,R是环丙基。

[2713] 在一些实施方案中,当R是或包含环结构(例如脂环族、杂脂环族、芳基、杂芳基等)时,所述环结构可以是单环、双环或多环的。在一些实施方案中,R是或包含单环结构。在一些实施方案中,R是或包含双环结构。在一些实施方案中,R是或包含多环结构。

[2714] 在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族,所述杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷和硅,任选地包括氮、硫或磷的一种或多种氧化形式。在一些实施方案中,R是具有1-10个杂原子的C_{1-6}杂脂族。在一些实施方案中,R是C_{1-30}杂脂族,其包含1-10个独立地选自以下的基团:  、-N=、≡N、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-O-、=O、  、  和  。

[2715] 在一些实施方案中,R是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R是取代的苯基。在一些实施方案中,R是苯基。

[2716] 在一些实施方案中,R是任选取代的C_{6-30}芳基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R是苯基。在一些实施方案中,R是取代的苯基。在一些实施方案中,R是任选取代的双环或多环芳基。

[2717] 在一些实施方案中,R是任选取代的8-10元双环的饱和、部分不饱和或芳基的环。在一些实施方案中,R是任选取代的8-10元双环饱和环。在一些实施方案中,R是任选取代的8-10元双环部分不饱和环。在一些实施方案中,R是任选取代的8-10元双环芳基环。在一些

实施方案中,R是任选取代的萘基。

[2718] 在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5-30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-30元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5-30元杂芳基环。

[2719] 在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[2720] 在一些实施方案中,R是具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[2721] 在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个氮原子以及选自硫或氧的另一杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中,R是任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[2722] 在一些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代三唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[2723] 在一些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的四唑基、噁三唑基和噻三唑基。

[2724] 在一些实施方案中,R是具有1-4个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有四个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有三个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有两个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有一个氮原子的任选取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[2725] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噁唑基。在

一些实施方案中,R是任选取代的吲唑基。在某些实施方案中,R是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[2726] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[2727] 在某些实施方案中,R是具有一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并呋喃基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并[b]噻吩基。在某些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂吲哚基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的苯并噁唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的吲唑基。在某些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基或咪唑并哒嗪基。在某些实施方案中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳基环。

[2728] 在一些实施方案中,R是任选取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-b]吡咯基、4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯基、呋喃并[3,2-b]呋喃基、噻吩并[3,2-b]呋喃基、噻吩并[3,2-b]噻吩基、1H-吡咯并[1,2-a]咪唑基、吡咯并[2,1-b]噁唑基或吡咯并[2,1-b]噻唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的二氢吡咯并咪唑基、1H-呋喃咪唑基、1H-噻吩并咪唑基、呋喃并噁唑基、呋喃并异噁唑基、4H-吡咯并噁唑基、4H-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4H-吡咯并噻唑基、呋喃并噻唑基、噻吩并噻唑基、1H-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-b]噻唑基。

[2729] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的异喹啉基。根据一个方面,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是喹唑啉或喹喔啉。

[2730] 在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-30元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环。在

一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-30元杂环。

[2731] 在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-7元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的7元部分不饱和单环。在一些实施方案中,R是具有一个选自氮、硫和氧的杂原子的任选取代的3元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的4元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元杂环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的7元杂环。

[2732] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的4元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和杂环。

[2733] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的5元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的5元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的5元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的5元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施方案中,R是具有2个氧原子的任选取代的5元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个氮原子的任选取代的5元部分不饱和杂环。

[2734] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施方案中,R是具有不超过1个杂原子的任选取代的6元部分不饱和杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施方案中,R是

具有2个氧原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个氮原子的任选取代的6元部分不饱和杂环。

[2735] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R是任选取代的环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。

[2736] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

[2737] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是任选取代的吲哚啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的异吲哚啉基。在一些实施方案中,R是任选地被取代的1,2,3,4-四氢喹啉基。在一些实施方案中,R是任选地被取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。

[2738] 在一些实施方案中,R是任选取代的C_{6-30}芳基脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{6-20}芳基脂族。在一些实施方案中,R是任选取代的C_{6-10}芳基脂族。在一些实施方案中,芳基脂族的芳基部分具有6、10或14个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族的芳基部分具有6个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族的芳基部分具有10个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基脂族的芳基部分具有14个芳基碳原子。在一些实施方案中,芳基部分是任选取代的苯基。

[2739] 在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的C_{6-30}芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的C_{6-30}芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的C_{6-20}芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的C_{6-20}芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的C_{6-10}芳基杂脂族。在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的C_{6-10}芳基杂脂族。

[2740] 在一些实施方案中,两个R基团任选且独立地一起形成共价键。在一些实施方案中,形成-C=O。在一些实施方案中,形成-C=C-。在一些实施方案中,形成-C≡C-。

[2741] 在一些实施方案中，同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-10元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-6元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-5元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2742] 在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-10元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-10元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-6元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。在一些实施方案中，在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-5元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[2743] 在一些实施方案中，R基团中或由两个或更多个R基团一起形成的结构中的杂原子选自氧、氮和硫。在一些实施方案中，所形成的环是3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20元的。在一些实施方案中，所形成的环是饱和的。在一些实施方案中，所形成的环是部分饱和的。在一些实施方案中，所形成的环是芳族的。在一些实施方案中，所形成的环包含饱和、部分饱和或芳族的环部分。在一些实施方案中，所形成的环包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳族环原子。在一些实施方案中，所形成的环含有不超过5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳族环原子。在一些实施方案中，芳族环原子选自氮、氧和硫。

[2744] 在一些实施方案中，5′-末端区域表示为以下中的任一个：PX0-、PX0-N1-、PX0-N1-PX1-、PX0-N1-PX1-N2-、PX0-N1-PX1-N2-PX2-、PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-或PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-。在一些实施方案中，5′-末端区域表示为以下中的任一个：PX0-、PX0-N1-或

PX0-N1-PX1-。在一些实施方案中,5′-末端结构表示为以下中的任一个:PX0-、PX0-N1-或PX0-N1-PX1-。在一些实施方案中,5′-末端结构表示为PX0-。在一些实施方案中,5′-末端结构是5′-末端基团。在一些实施方案中,5′-末端包含5′-末端区域或结构。在一些实施方案中,5′-末端包含5′核苷酸部分。在一些实施方案中,5′-末端包含5′核苷酸部分,其可以是核苷酸。在一些实施方案中,-N1-PX1-表示5′核苷酸部分。在一些实施方案中,-N1-代表5′核苷。在一些实施方案中,5′-末端核苷是-N1-。在一些实施方案中,5′-末端核苷酸是-N1-PX1-。

[2745] 在一些实施方案中,-PX0-、-PX0-N1-和-PX0-N1-PX1-由本文所述的以下结构表示:任何5′-末端结构、5′-末端区域、5′-核苷酸、修饰的5′-核苷酸、5′-核苷酸类似物、或5′-核苷、修饰的5′-核苷或5′-核苷类似物。

[2746] 在一些实施方案中,能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端。

[2747] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端。

[2748] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端。

[2749] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的5′-末端包含含磷部分(例如,由PX0表示的5′-末端包含磷)。其中5′-末端包含含磷部分的ssRNAi格式的非限制性实例包括图1的格式1-15、20-21、23-31、80-82、92-95、97-102和104-107。

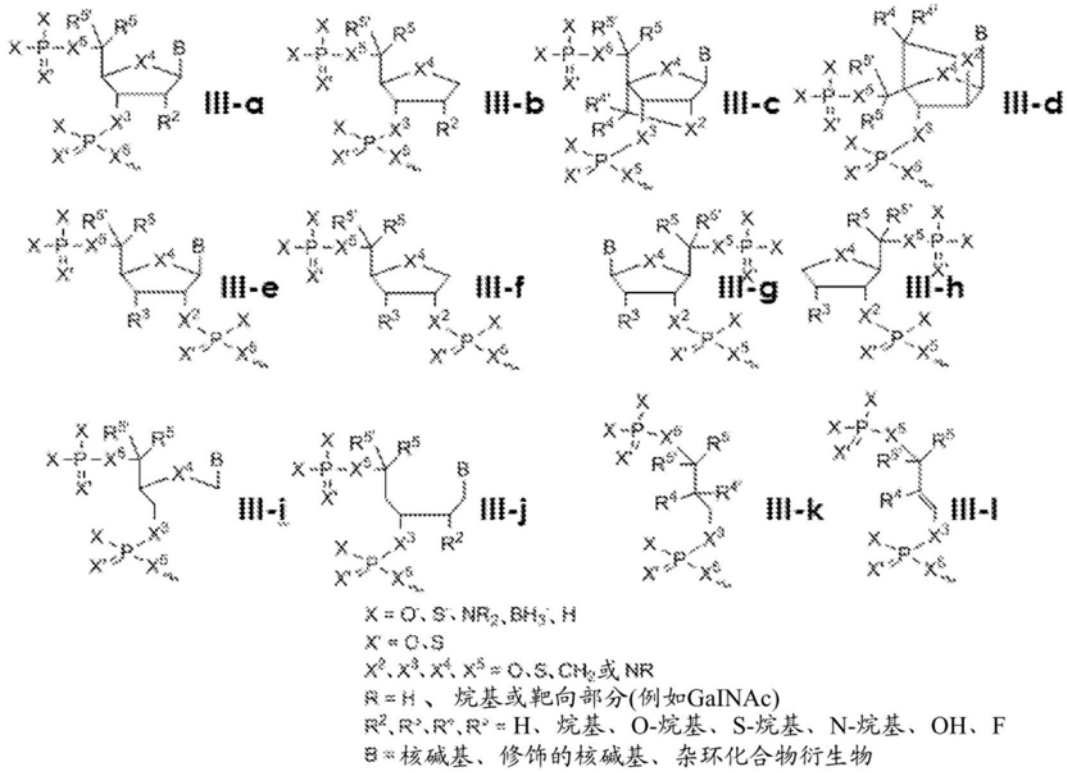
[2750] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的5′-末端不包含含磷部分(例如,由PX0表示的5′-末端包含磷)。在一些实施方案中,PX0是-OH。其中5′-末端不包含含磷部分的ssRNAi格式的非限制性实例包括图1的格式16-19、22、32-79、83-91、96和103。

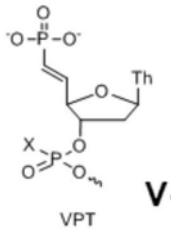
[2751] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的5′-末端具有包含磷酸酯(诸如磷酸二酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、H-膦酸酯)的部分,或与包含磷酸酯的核苷酸间键联类似或相同的其他部分。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的5′-末端具有包含磷酸酯但不是磷酸二酯的部分;在一些实施方案中,这种部分被称为磷酸酯模拟物、修饰的磷酸酯或磷酸酯类似物。在一些实施方案中,此包含磷酸酯的部分在单链RNAi剂的结构中表示为PX0-。

[2752] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的5′-末端不具有包含磷酸酯的部分。

[2753] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构,例如PX0-N1-,具有选自以下的结构:5′-(R)-Me OH T、5′-(R)-Me PO T、5′-(R)-Me PS T、5′-(R)-Me PH T、5′-(S)-Me OH T、5′-(S)-Me PO T、5′-(S)-Me PS T和5′-(S)-PH T。

[2754] 在5′-末端结构中包含由PX0-、PX0-N1-或PX0-N1-PX1-表示的含磷部分的所提供的单链RNAi剂的一些实施方案,由选自式III-a至III-l中的任一个的结构的结构表示:

[2755] 

[2756] 

V-e，其中 表示连接位点。

[2757] 在一些实施方案中，式III-a至III-1中的任一个中的P如Sp或Rp构型中一样是立体无规的或是立体限定的。

[2758] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示。

[2759] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R^5是CH_3，并且$R^{5'}$是H。

[2760] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH_3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O。

[2761] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O，并且R^2是F、H、OH、OMe或MOE。

[2762] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，并且其中P呈Sp构型。

[2763] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R^5是CH_3，并且$R^{5'}$是H，并且其中P呈Sp构型。

[2764] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH_3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O，并且其中P呈Sp构型。

[2765] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH_3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O，并且R^2是F、H、OH、OMe或MOE，并且其中P呈Sp

构型。

[2766] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，并且其中P呈Rp构型。

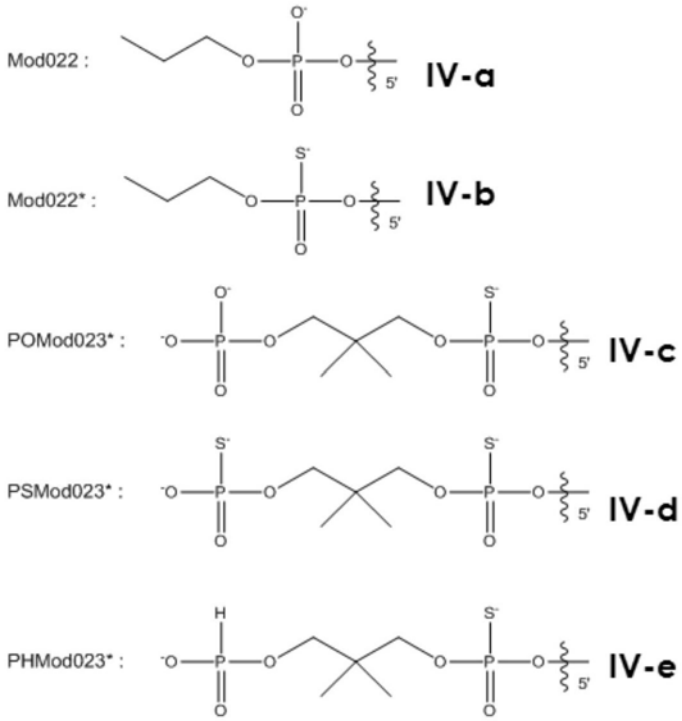
[2767] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R^5是CH_3，并且$R^{5'}$是H，并且其中P呈Rp构型。

[2768] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH_3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O，并且其中P呈Rp构型。

[2769] 在一些实施方案中，由PXO-表示的5′-末端结构由式III-a的结构表示，其中R5是CH_3，并且R5′是H，X是O或S，并且X′、X^3和X^5是O，并且R^2是F、H、OH、OMe或MOE，并且其中P呈Rp构型。

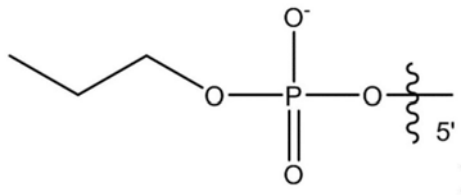
[2770] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中，其在5′-末端结构PXO-处包含含磷部分，所述5′-末端结构由选自以下的结构表示：式IV-a(Mod022，也称为C3PO和正丙基)、IV-b(Mod022*)、IV-c(POMod023*)、IV-d(PSMod023*)和IV-e(PHMod023*)：

[2771]



[2772] 在5′-末端结构PXO-(其由式IV-a(Mod022)，也称为C3 PO的结构表示)处包含含磷部分的所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-2654，表28；和WV-2655，表31。在5′-末端结构PXO-(其由POMod023*(也称为C3二甲基O)的结构表示)处包含含磷部分的单链RNAi的非限制性实例是WV-2657，表31。在5′-末端结构PXO-(其由PHMod023*(也称为C3二甲基H)的结构表示)处包含含磷部分的单链RNAi的非限制性实例是WV-2656，表31。在5′-末端结构PXO-(其由PSMod023*(也称为C3二甲基PS)的结构表示)处包含含磷部分的单链RNAi的非限制性实例是WV-2658，表31。

[2773] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中，其在5′-末端结构PXO-处包含含磷部分，所述5′-末端结构由选自以下的结构表示：式IV-f(也称为正丙基C3 PO或Mod022)的结构：

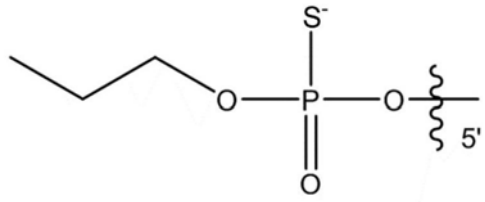
[2774] 

IV-f

[2775] 正丙基(Mod022)

[2776] 其中5′表示与糖(例如N1)的5′碳的连接点。

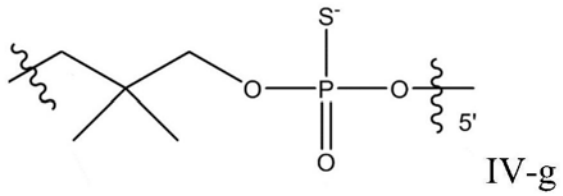
[2777] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中,其在5′-末端结构PXO-处包含含磷部分,所述5′-末端结构由选自以下的结构表示:(也称为C3PS或Mod022*)结构:

[2778] 

[2779] 正丙基(Mod022*)

[2780] 其中5′表示与糖(例如N1)的5′碳的连接点。

[2781] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中,其在5′-末端结构PXO-处包含含磷部分,所述5′-末端结构由选自以下的结构表示:式IV-g(也称为二甲基C3或C3二甲基PS或Mod023*)的结构:

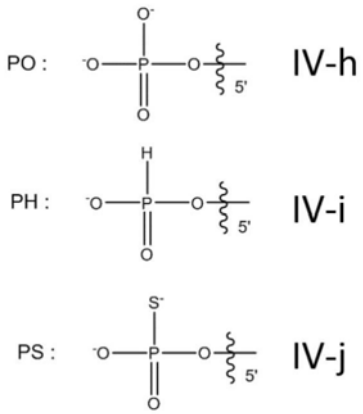
[2782] 

IV-g

[2783] 二甲基C3(Mod023*)

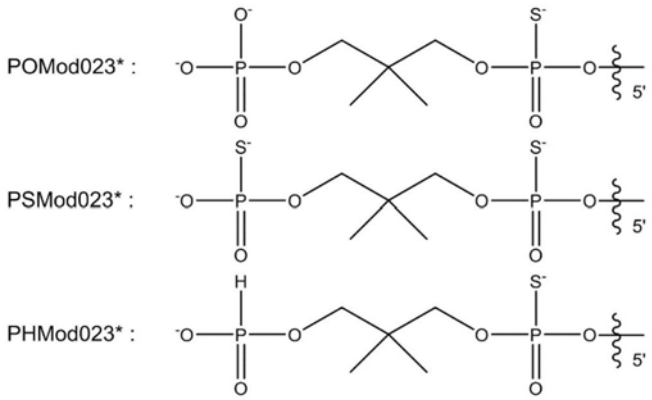
[2784] 其中5′表示与糖(例如N1)的5′碳的连接点。

[2785] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′-末端结构或PXO-的结构,其选自以下中的任一个:PO(磷酸二酯),式IV-h;PH(H-膦酸酯),式IV-i;和PS(硫代磷酸酯),式IV-j:

[2786] 

[2787] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中,其在5′-末端结构PXO-处包含含磷部分,所述5′-末端结构由选自以下中的任一个的结构表示:

[2788]



[2789] 其中5′表示与糖(例如N1)的5′碳的连接点。

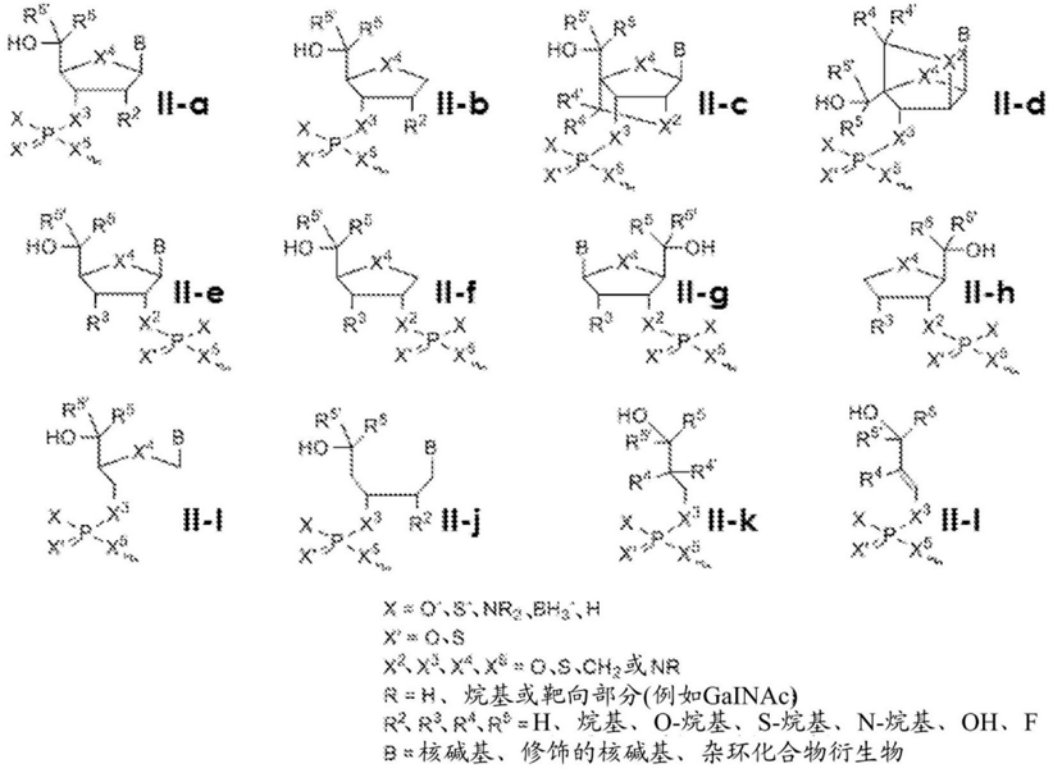
[2790] 包含5′-末端结构或PX0-的结构(其选自PO、PH和PS中的任一个)的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2652(PH)、WV-2653(PS)和WV-2420(PO),表28。

[2791] 在一些实施方案中,式IV-a至IV-j中的任一个中的P如Sp或Rp构型中一样是立体无规的或是立体限定的。

[2792] 在一些实施方案中,5′-末端结构或PX0-的结构选自以下中的任一个:磷酸酯、磷酸酯类似物、5′-单磷酸酯((HO)2(O)P-O-5′)、5′-二磷酸酯((HO)2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′)、5′-三磷酸酯((HO)2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′)、5′-鸟苷帽(7-甲基化或非甲基化)(7m-G-O-5′-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′)、5′-腺苷帽(Appp)、以及任何修饰或未修饰的核苷酸帽结构(N-O-5′-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5′)、5′-单硫代磷酸酯(硫代磷酸酯;(HO)2(S)P-O-5′)、5′-单二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯;(HO)(HS)(S)P-O-5′)、5′-硫代磷酸酯((HO)2(O)P-S-5′);氧/硫替代的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯的任何另外的组合(例如5′-α-硫代三磷酸酯、5′-γ-硫代三磷酸酯等)、5′-氨基磷酸酯((HO)2(O)P-NH-5′、(HO)(NH2)(O)P-O-5′)、5′-烷基膦酸酯(R=烷基=甲基、乙基、异丙基、丙基等,例如RP(OH)(O)-O-5′-、(OH)2(O)P-5′-CH2-)、5′-烷基醚膦酸酯(R=烷基醚=甲氧基甲基(MeOCH2-)、乙氧基甲基等,例如RP(OH)(O)-O-5′-)。

[2793] 在一些实施方案中,由PX0-或PX0-N1-PX1表示的5′-末端结构由式II-a至II-1的结构表示:

[2794]



[2795] 在一些实施方案中,式II-a至II-1中的任一个中的P如Sp或Rp构型中一样是立体无规的或是立体限定的。

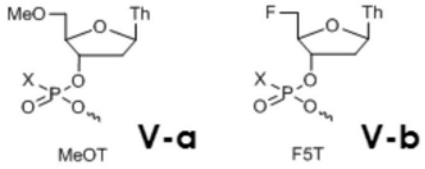
[2796] 在一些实施方案中,由PXO-表示的5′-末端结构由式II-a的结构表示。

[2797] 在一些实施方案中,由PXO-表示的5′-末端结构由式II-a的结构表示,其中R^5是CH_3,并且$R^{5'}$是H。

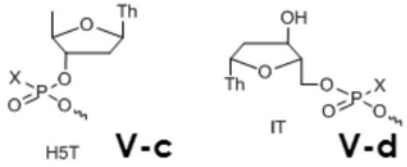
[2798] 在一些实施方案中,由PXO-表示的5′-末端结构由式II-a的结构表示,其中R5是CH_3,并且R5′是H,X是O或S,并且X′、X^3和X^5是O。

[2799] 在一些实施方案中,由PXO-表示的5′-末端结构由式II-a的结构表示,其中R5是CH_3,并且R5′是H,X是O或S,并且X′、X^3和X^5是O,并且R^2是F、H、OH、OMe或MOE。

[2800] 在一些实施方案中,由PXO-或PXO-N1-PX1表示的5′-末端结构由式V-a至V-d中的任一个的结构表示:

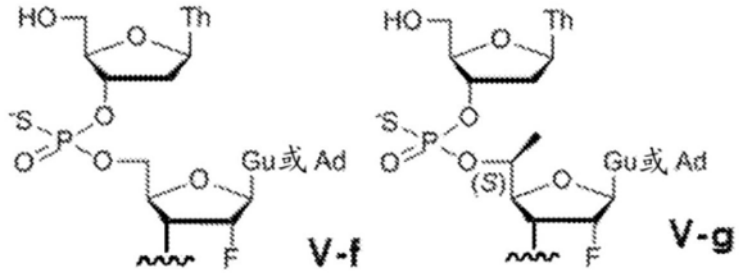


[2801]



[2802] 单链RNAi剂PXO-N1-PX1-(式V-d(也称为IT)的结构)的非限制性实例为WV-3818。

[2803] 在一些实施方案中,5′-末端具有以下结构:其中PXO-或PXO-N1-PX1-由式V-f或V-g的结构表示:

[2804] 

[2805] Th、Gu、Ad分别＝核碱基胸腺嘧啶、鸟嘌呤和腺嘌呤。在一些实施方案中，Th、Gu或Ad可以被任何碱基替代。

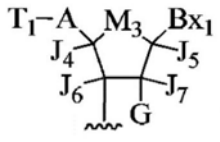
[2806] 在一些实施方案中，包含含磷部分的5′-末端可以具有特别的优点，因为包含它们的单链RNAi剂在RNA干扰中可能更具活性。

[2807] 在一些实施方案中，5′末端结构，例如PXO-、PXO-N1-或PXO-N1-PX1-，具有以下的结构：5′-核苷酸或修饰的5′-核苷酸、5′-核苷酸类似物、5′-核苷或修饰的5′-核苷或5′-核苷类似物。

[2808] 在一些实施方案中，5′末端结构，例如PXO-，具有以下任一个的结构：5′-鸟苷帽、5′-腺苷帽、5′-单硫代磷酸酯、5′-单二硫代磷酸酯、5′-硫代磷酸酯、5′-氨基磷酸酯、5′-烷基膦酸酯和5′-烷基醚膦酸酯；5′-单磷酸酯、5′-二磷酸酯和5′-三磷酸酯；5′-三磷酸酯；单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯，其中所述单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯中的至少一个氧原子被硫原子替代；5′-α-硫代三磷酸酯和5′-γ-硫代三磷酸酯；烷基膦酸酯；烷基膦酸酯具有式：RP(OH)(O)--O-5′或$(OH)_2(O)P$-5′-CH_2--，其中R是C_1-C_3烷基；烷基醚膦酸酯；或具有下式的烷基醚膦酸酯：RP(OH)(O)--O-5′，其中R是烷基醚。

[2809] 多种5′-核苷描述于例如公布为US 2016-0194349 A1的美国专利申请14/959,714；公布为US 2016-0186175 A1的美国专利申请14/983,907；或公布为US 20130323836的美国专利申请13/696,796中。

[2810] 在一些实施方案中，5′末端结构PXO-N1-具有式VIII-a的结构：

[2811] 

VIII-a

[2812] 其中：

[2813] T_1是氢或任选保护的磷部分；

[2814] A具有下式的一种：

[2815] 

[2816] Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基或N(R_3)(R_4)；

[2817] Q_3是O、S、N(R_5)或C(R_6)(R_7)；

[2818] R_3、R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

[2819] M_3是O、S、NR_{14}、C(R_{15})(R_{16})、C(R_{15})(R_{16})C(R_{17})(R_{18})、C(R_{15})＝C(R_{17})、OC(R_{15})(R_{16})或

OC(R15)(Bx2)；

[2820] R14是H、C1-C烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；R15、R16、R17和R18各自独立地是H、卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；

[2821] Bx1是碱基；

[2822] 或者，如果Bx2存在，则Bx2是碱基；并且Bx1是H、卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；

[2823] J1、J5、J6和J7各自独立地是H、卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；

[2824] 或者J4与J5或J7中的一个形成桥，其中所述桥包含1至3个连接的双基，所述双基选自O、S、NR19、C(R20)(R21)、C(R20)＝C(R21)、C[＝C(R2)(R21)]和C(＝O)，并且J5、J6和J7中的另外两个各自独立地是H、卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；

[2825] R19、R20和R21各自独立地是H、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、取代的C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基或取代的C2-C6炔基；

[2826] G是H、OH、卤素或O--[C(R8)(R9)]n--[(C＝O)m--X1]j--Z；

[2827] R8和R9各自独立地是H、卤素、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基；

[2828] X1是O、S或N(E1)；

[2829] Z是H、卤素、C1-C6烷基、取代的C1-C6烷基、C2-C6烯基、取代的C2-C6烯基、C2-C6炔基、取代的C2-C6炔基或N(E2)(E3)；

[2830] E1、E2和E3各自独立地是H、C1-C6烷基或取代的C1-C6烷基；

[2831] n是1至约6；

[2832] m是0或1；

[2833] j是0或1；

[2834] 每个取代的基团包含一个或多个独立地选自以下的任选保护的取代基：卤素、OJ1、N(J1)(J2)、SJ1、N3、CN、OC(＝X2)J1、OC(＝X2)N(J1)(J2)和C(＝X2)N(J1)(J2)；

[2835] X2是O、S或NJ3；

[2836] J1、J2和J3各自独立地是H或C1-C6烷基；

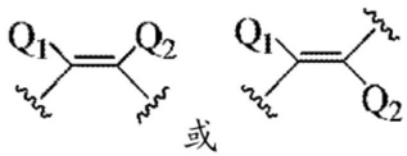
[2837] 当j为1时，则Z不是卤素或N(E2)(E3)；并且

[2838] 其中所述寡聚化合物包含8至40个单体亚单位并且与靶核酸的至少一部分是可杂交的。

[2839] 在一些实施方案中，M3是O、CH＝CH、OCH2或OC(H)(Bx2)。在一些实施方案中，M3是O。

[2840] 在一些实施方案中，J4、J5、J6和J7各自是H。在一些实施方案中，J4与J5或J7之一形成桥。

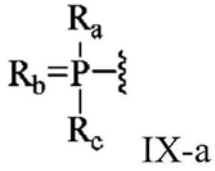
[2841] 在一些实施方案中，A具有下式的一种：

[2842] 

[2843] 其中：

[2844] Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或取代的C_1-C_6烷氧基。在一些实施方案中，Q_1和Q_2各自独立地是H。在一些实施方案中，Q_1和Q_2各自独立地是H或卤素。在一些实施方案中，Q_1和Q_2是H，并且Q_1和Q_2中的另一个为F、CH_3或OCH_3。

[2845] 在一些实施方案中，T_1具有式IX-a的结构：

[2846] 

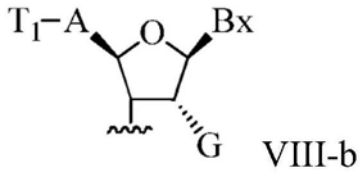
[2847] 其中：

[2848] R_a和R_c各自独立地是受保护的羟基、受保护的巯基、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、受保护的氨基或取代的氨基；并且

[2849] R_b是O或S。在一些实施方案中，R_b是O，并且R_a和R_c各自独立地是OCH_3、OCH_2CH_3或$CH(CH_3)_2$。

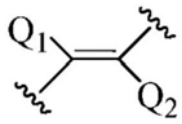
[2850] 在一些实施方案中，G是卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2--CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$--OCH_3、$O(CH_2)_2$--SCH_3、$O(CH_2)_2$--OCF_3、$O(CH_2)_3$--$N(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$--$(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$--$O(CH_2)_2$--$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$--$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$--$N(R_{12})$--$(CH_2)_2$--$N(R_{10})(R_{11})$或$O(CH_2)_2$--$N(R_{12})$--$C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11}-)]$，其中$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{12}$和$R_{13}$各自独立地是H或$C_1$-$C_6$烷基。在一些实施方案中，G是卤素、$OCH_3$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2$--CH＝$CH_2$、$O(CH_2)_2$--$OCH_3$、$O(CH_2)_2$--$O(CH_2)_2$--$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(O)$--$N(H)CH_3$、$OCH_2C(O)$--$N(H)$--$(CH_2)_2$--$N(CH_3)_2$或$OCH_2$--$N(H)$--$C(=NH)NH_2$。在一些实施方案中，G是F、$OCH_3$或$O(CH_2)_2$--$OCH_3$。在一些实施方案中，G是$O(CH_2)_2$--$OCH_3$。

[2851] 在某些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-b的构型，或者PXO-N1-具有式VIII-b的结构：

[2852] 

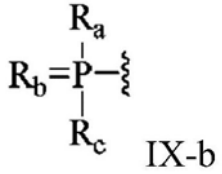
[2853] Bx是选自嘧啶、取代的嘧啶以及嘌呤或取代的嘌呤的碱基或杂环碱基部分。

[2854] 在某些实施方案中，A具有下式：

[2855] 

[2856] 其中Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或取代的C_1-C_6烷氧基。在某些实施方案中，Q_1和Q_2各自独立地是H、F、CH_3或OCH_3。

[2857] 在某些实施方案中，T_1具有下式：

[2858] 
IX-b

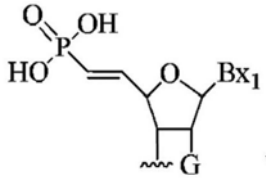
[2859] 其中；

[2860] R_b是O；并且

[2861] R_a和R_c各自独立地是OCH_3、OCH_2CH_3或$OCH(CH_3)_2$。

[2862] 在一些实施方案中，5′-末端结构是乙烯基膦酸酯。

[2863] 在某些实施方案中，5′末端结构PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-c的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-c的结构：

[2864] 
VIII-c

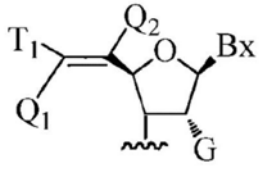
[2865] 其中：

[2866] Bx是碱基；

[2867] G是卤素、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2--CH＝CH_2、O$(CH_2)_2$--OCH_3、O$(CH_2)_2$--O$(CH_2)_2$--N$(CH_3)_2$、$OCH_2C(O)$--N(H)CH_3、$OCH_2C(O)$--N(H)--$(CH_2)_2$--N$(CH_3)_2$或OCH_2--N(H)--C(＝NH)NH_2。

[2868] 在某些实施方案中，提供了寡聚化合物，其中所述5′-末端化合物具有式VIII-c，其中G是F、OCH_3或O$(CH_2)_2$--OCH_3。

[2869] 在一些实施方案中，5′末端结构PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-d的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-d的结构：

[2870] 
VIII-d

[2871] 其中：

[2872] Bx是碱基；

[2873] T_1是氢或任选保护的磷部分；

[2874] Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基或N$(R_3)(R_4)$；

[2875] R_3和R_4各自独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

[2876] G是H、OH、卤素或O--[C$(R_8)(R_9)]_n$--[(C＝O)$_m$--X]$_j$--Z；

[2877] R_8和R_9各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[2878] X是O、S或N(E_1)；

[2879] Z是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、

取代的C_2-C_6炔基或N(E_2)(E_3)；

[2880] E_1、E_2和E_3各自独立地是H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[2881] n是1至约6；

[2882] m是0或1；

[2883] j是0或1；

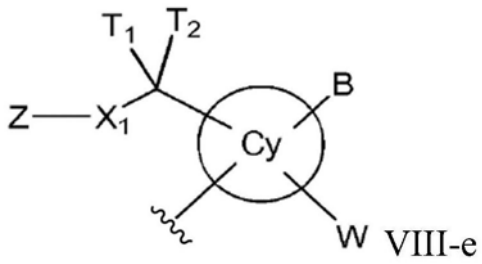
[2884] 每个取代的基团包含一个或多个独立地选自以下的任选保护的取代基：卤素、OJ_1、N(J_1)(J_2)、=NJ_1、SJ_1、N_3、CN、OC(=L)J_1、OC(=L)N(J_1)(J_2)和C(=L)N(J_1)(J_2)；

[2885] L是O、S或NJ_3；

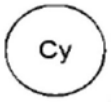
[2886] J_1、J_2和J_3各自独立地是H或C_1-C_6烷基；并且

[2887] 当j为1时，则Z不是卤素或N(E_2)(E_3)。

[2888] 在一个实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-e的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-e的结构：

[2889] 

VIII-e

[2890] 或其异构体，其中 

是4、5、6、7或8个杂环或环烷基环；

[2891] 其中

[2892] T_1和T_2各自独立地是H、OR″、SR″、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族；或者，T_1和T_2可以与它们所连接的碳一起形成C=O、C=S、C=NQ_1；其中Q_1和Q_2各自独立地选自H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，其中R″是H、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基；

[2893] X_1是O、S、NQ_1或$(CR_aR_b)_t$，其中R_a和R_b各自独立地是H、F、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷基；其中t是1至6；

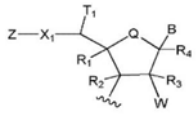
[2894] Z选自OP(Z_{10})$Y_{10}NQ_1Q_2$、R_{10}、OR_{10}、COR_{10}、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、CO_2R_{10}、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、CON(H)$NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、CON(H)N=$CR_{40}R_{50}$、N(R_{20})C(=NR_{30})$NR_{20}R_{30}$、N(R_{20})C(O)$NR_{20}R_{30}$、N(R_{20})C(S)$NR_{20}R_{30}$、OC(O)$NR_{20}R_{30}$、SC(O)$NR_{20}R_{30}$、N(R_{20})C(S)OR_{10}、N(R_{20})C(O)OR_{10}、N(R_{20})C(O)SR_{10}、N(R_{20})N=$CR_{40}R_{50}$、ON=$CR_{40}R_{50}$、SO_2R_{10}、SOR_{10}、SR_{10}以及取代或未取代的杂环，其中R_{10}独立地是氢、脂族、取代或未取代的脂族、芳基、杂芳基或杂环；R_{20}、R_{30}、R_{40}和R_{50}独立地选自氢、酰基、脂族或取代的脂族、芳基、杂芳基、杂环、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、NQ_1Q_2；R_{20}和R_{30}可以一起形成杂环；其中Y_{10}和Z_{10}各自独立地是O、S、烷基或NQ_1Q_2；

[2895] B选自氢、脂族、取代的脂族或碱基；并且

[2896] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代

或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环。

[2897] 在一个实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-f的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-f的结构：

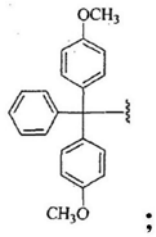
[2898]  VIII-f

[2899] T_1选自OR″、SR″、NQ_1、Q_2和取代或未取代的脂族、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基或取代的C_2-C_6炔基；

[2900] Q是O、S、NQ_1、CR_aR_b；

[2901] X_1是不存在的、O、S、NQ_1或$(CR_aR_b)_t$，其中R_a和R_b各自独立地是H、F、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷基；其中t是1至6；

[2902] Z选自H、OH、$OP(Z_{10})Y_{10}NQ_1Q_2$、R_{10}、OR_{10}、COR_{10}、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、CO_2R_{10}、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$以及取代或未取代的杂环，其中$R_{10}$独立地是氢、脂族、取代或未取代的脂族、芳基、杂芳基或杂环；R_{20}、R_{30}、R_{40}和R_{50}独立地选自氢、酰基、脂族或取代的脂族、芳基、杂芳基、杂环、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、NQ_1Q_2；R_{20}和R_{30}可以一起形成杂环；或Z具有以下结构：

[2903]  ；

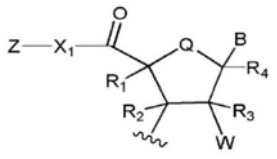
[2904] 其中Y_{10}和Z_{10}各自独立地是O、S、烷基或NQ_1Q_2；

[2905] B选自氢、脂族、取代的脂族和碱基；

[2906] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；并且

[2907] R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地选自H、卤素、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基；或者，R_1、R_2、R_3和R_4中的两个可以一起形成5-8元环，其中所述环可以任选地含有杂原子。

[2908] 在一个实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-g的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-g的结构：

[2909] 

VIII-g

[2910] 其中：

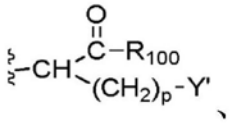
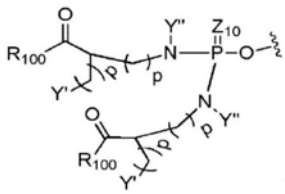
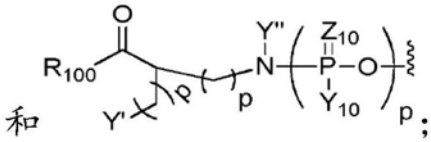
[2911] Q是O、S、NQ_1或CR_aR_b；

[2912] X_1是不存在的、O、S、NQ_1或$(CR_aR_b)_t$；

[2913] R_a和R_b各自独立地是H、F、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷基；

[2914] t是1至6；

[2915] Z选自由以下组成的组：$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、取代或未取代的杂环、Y′、

[2916]  、  和  ；

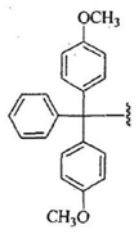
[2917] R_{100}选自由以下组成的组：OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂环、杂芳基、环烷基、烯基、炔基、芳烯基和芳炔基；

[2918] Y′和Y″各自独立地是H、OH、OR_{10}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直链或支链脂族、羟基或烷氧基取代的脂族基、芳基、芳基烷基、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基烷基、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2919] p是0-10；

[2920] R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2921] R_{20}、R_{30}、R_{40}和R_{50}各自独立地选自由以下组成的组：氢、酰基、脂族或取代的脂族、芳基、杂芳基、杂环、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}和NQ_1Q_2；或者R_{20}和R_{30}可以一起形成杂环；或者Z具有以下结构：

[2922]  ；

[2923] Y_{10}和Z_{10}各自独立地是O、S、烷基或NQ_1Q_2；

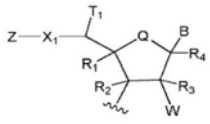
[2924] B选自由以下组成的组：氢、脂族、取代的脂族和碱基；

[2925] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2926] R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基；或者，R_1、R_2、R_3和R_4中的两个可以一起形成5-8元环，其中所述环可以任选地含有杂原子；并且

[2927] Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基。

[2928] 在一个实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-h的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-h的结构：

[2929]  VIII-h

[2930] T_1选自由以下组成的组：OR″、SR″、NQ_1Q_2和取代或未取代的脂族；

[2931] R′和R″分别独立地是H、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基；

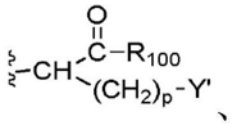
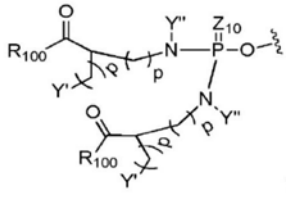
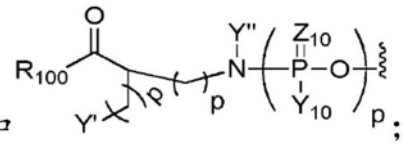
[2932] Q是O、S、NQ_1或CR_aR_b；

[2933] X_1是不存在的、O、S、NQ_1或$(CR_aR_b)_t$；

[2934] R_a和R_b各自独立地是H、F、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷基；

[2935] t是1至6；

[2936] Z选自由以下组成的组：$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、取代或未取代的杂环、Y′、

[2937]  、  和  ；

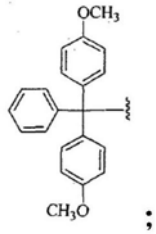
[2938] R_{100}选自由以下组成的组：OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂环、杂芳基、环烷基、烯基、炔基、芳烯基和芳炔基；

[2939] Y′和Y″各自独立地是H、OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直链或支链脂族、羟基或烷氧基取代的脂族基、芳基、芳基烷基、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基烷基、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2940] p是0-10；

[2941] R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2942] R_{20}、R_{30}、R_4和R_{50}各自独立地选自由以下组成的组：氢、酰基、脂族或取代的脂族、芳基、杂芳基、杂环、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}和NQ_1Q_2；或者R_{20}和R_{30}可以一起形成杂环；或者Z具有以下结构：

[2943] 

；

[2944] Y_{10}和Z_{10}各自独立地是O、S、烷基或NQ_1Q_2；

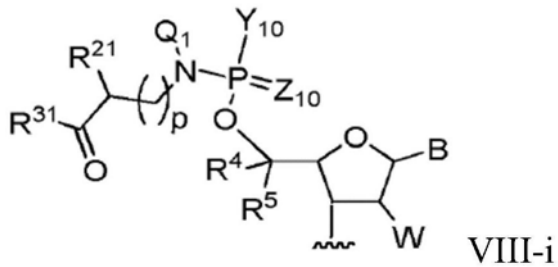
[2945] B选自由以下组成的组：氢、脂族、取代的脂族和碱基；

[2946] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；并且

[2947] R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基；或者，R_1、R_2、R_3和R_4中的两个可以一起形成5-8元环，其中所述环可以任选地含有杂原子；并且

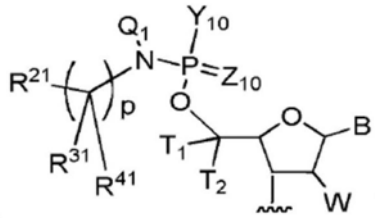
[2948] Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基。

[2949] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-i或VIII-j的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-i或VIII-j的结构：



VIII-i

[2950]



或 VIII-j。

[2951] 在式VIII-i和VIII-j中：

[2952] Y_{10}和Z_{10}各自独立地是O、OH、S、SH、烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、NQ_1或NQ_1Q_2

[2953] B是碱基；

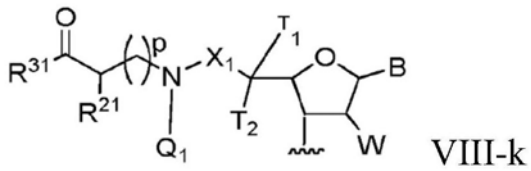
[2954] 在C1′、C2′或C3′位置的构型独立地是α或β或其组合；不对称位置独立地是R、S、外消旋或其组合，p是0-6；R^4至R^{41}独立地选自H、OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR^3$、$(CH_2)_nN(R')(R'')$、$(CH_2)_nOH$；$(CH_2)_n$ SH、烷基、芳烷基、芳基、杂环、环状烷基、烯基、炔基、芳烯基、芳炔基，其中n是1-10；

[2955] T_1和T_2各自独立地是H、OR″、SR″、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族；或者，T_1和T_2可以与它们所连接的碳一起形成C＝O、C＝S、C＝NQ_1；

[2956] Q_1和Q_2各自独立地选自H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，其中R″是H、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基；并且

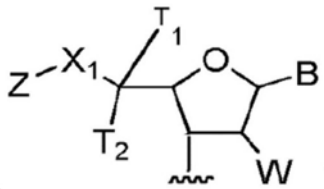
[2957] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环。

[2958] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-k或VIII-1的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-k或VIII-1的结构：



VIII-k

[2959]



或 VIII-l。

[2960] 在式VIII-k和VIII-l中：

[2961] X_1是不存在的、C(O)、--P(O)(YM)-O--、--C(O)$(CH_2)_n$C(O)--、$(CR_aR_b)_n$，其中n是1-10。

[2962] Z选自H、具有D和L立体化学的天然和非天然α-氨基酸、肽、取代的胺、羧酸、氨基酸、羟基酸、寡聚胺和聚胺；

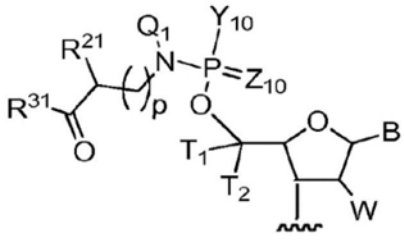
[2963] T_1和T_2各自独立地是H、OR″、SR″、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族；或者，T_1和T_2可以与它们所连接的碳一起形成C=O、C=S、C=NQ_1；并且

[2964] T_1和T_2各自独立地是H、OR″、SR″、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族；或者，T_1和T_2可以与它们所连接的碳一起形成C=O、C=S、C=NQ_1；并且

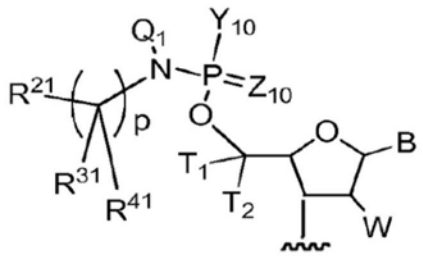
[2965] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环。

[2966] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-m、VIII-n、VIII-o或VIII-p中的任一个的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-m、VIII-n、VIII-o或VIII-p中的任一个的结构：

[2967]

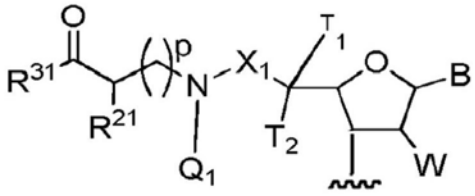


VIII-m

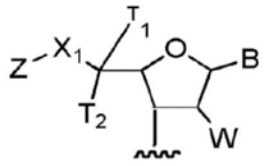


VIII-n

[2968]



VIII-o



VIII-p

[2969] 在式VIII-m、VIII-n、VIII-o或VIII-p中：

[2970] T_1和T_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OR″、SR″、NQ_1Q_2和取代或未取代的脂族；

[2971] R′和R″分别独立地是H、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基；

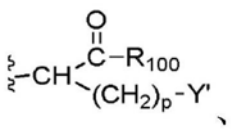
[2972] X_1是不存在的、O、S、NQ_1或$(CR_aR_b)_t$；

[2973] R_a和R_b各自独立地是H、F、C_1-C_6卤代烷基或C_1-C_6烷基；

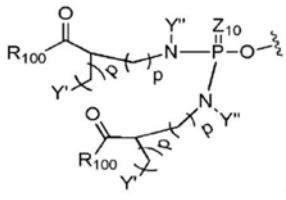
[2974] t是1至6；

[2975] Z选自由以下组成的组：$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、取代或未取代的杂环、Y′、

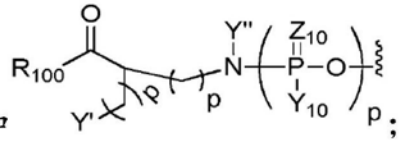
[2976]



、



和



；

[2977] R_{100}选自由以下组成的组：OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂环、杂芳基、环烷基、烯基、炔基、芳烯基和芳炔基；

[2978] Y′和Y″各自独立地是H、OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直链或支链脂族、羟基或烷氧基取代的脂族基、芳基、芳基烷基、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基烷基、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳

基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2979] R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2980] R_{20}、R_{30}、R_{40}和R_{50}各自独立地选自由以下组成的组：氢、酰基、脂族或取代的脂族、芳基、杂芳基、杂环、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}和NQ_1Q_2；或者R_{20}和R_{30}可以一起形成杂环；

[2981] X_{10}、Y_{10}和Z_{10}各自独立地是不存在的、O、S、烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基、NQ_1或NQ_1Q_2；

[2982] B选自由以下组成的组：氢、脂族、取代的脂族和碱基；

[2983] W是H、卤素、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、取代或未取代的脂族、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸，其中Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基，并且R_{10}独立地是H、烷基、取代的烷基、取代或未取代的脂族、羟基或烷氧基取代的脂族、芳基、芳基脂族、羟基或烷氧基取代的芳基、羟基或烷氧基取代的芳基脂族、杂芳基、杂环、羟基或烷氧基取代的杂芳基、或者羟基或烷氧基取代的杂环；

[2984] Q_1和Q_2各自独立地选自由以下组成的组：H、OH、取代或未取代的脂族、取代或未取代的酰基、取代或未取代的羧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基以及取代或未取代的环烷基；

[2985] R_{21}、R_{31}和R_{41}各自独立地选自由以下组成的组：OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{31}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂环、环烷基、烯基、炔基、芳烯基和芳炔基；

[2986] n是1-10；并且

[2987] p是0-10。

[2988] 在一些实施方案中，上式的Z可选自具有D和L立体化学的天然和非天然a-氨基酸、肽、取代的胺、羧酸、氨基酸、羟基酸、寡聚胺和聚胺。

[2989] 在一些实施方案中，T_1、T_2、R′和R″可各自独立地是H、烷基或烷氧基。

[2990] 在一些实施方案中，Y′和Y″可以是OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直链或支链烷基、芳基、羟基或烷氧基取代的芳基、杂芳基或杂环。在一些实施方案中，Y′和Y″每次可以独立地出现，Y′是$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直链或支链烷基、芳基、杂芳基或杂环。

[2991] 在一些实施方案中，n可以是1-4。

[2992] 在一些实施方案中，p可以是0-6。

[2993] 在一些实施方案中，R_{100}是OH或烷氧基。

[2994] 在一些实施方案中，W可以是H、OH、烷氧基、烷氧基取代的烷氧基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸。

[2995] 在一些实施方案中，Z_1可以是H、OH、烷氧基、烷氧基取代的烷氧基、保护基团、反应性磷基或寡核苷酸。

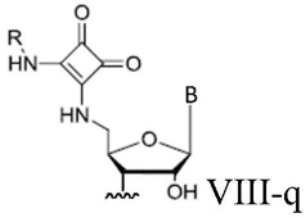
[2996] 在一些实施方案中，保护基团是选自由以下组成的组的羟基保护基团：乙酰基、苄基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯甲基、单甲氧基三苯甲基和二甲氧基三苯甲基。

[2997] 在一些实施方案中，反应性磷基可选自由以下组成的组：亚磷酰胺、H-膦酸酯、烷基膦酸酯和磷酸三酯。

[2998] 在一些实施方案中，Z_1是亚磷酰胺。

[2999] 在一些实施方案中，Z_1是寡核苷酸。

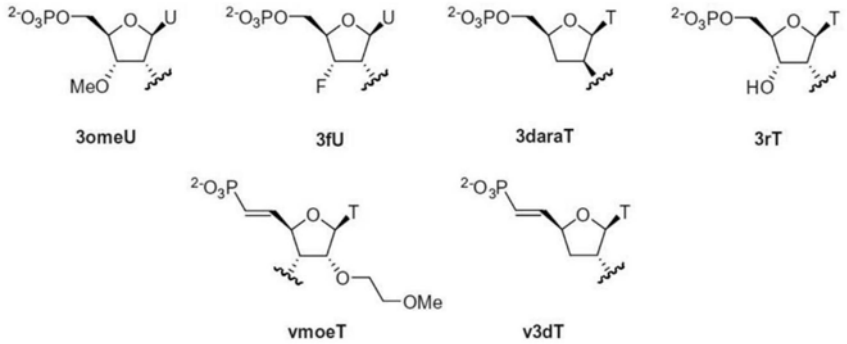
[3000] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有式VIII-q的结构，或者PXO-N1-具有式VIII-q的结构：

[3001] 

VIII-q

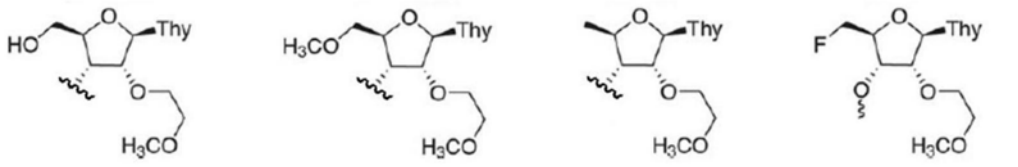
[3002] R是H、卤素、磷酸酯基团、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基、苯甲基、3-羟基苯基、正丁基、4-氟苄基、3-硝基苯基、4-甲氧基苯甲基、吡啶-4-基甲基、5-甲基呋喃-2-基甲基或4-甲基苯甲基；并且B是碱基。

[3003] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构：3omeU、3fU、3daraT、3rT、vmoeT或v3dT，或者PXO-N1-具有以下任一个的结构：3omeU、3fU、3daraT、3rT、vmoeT或v3dT：

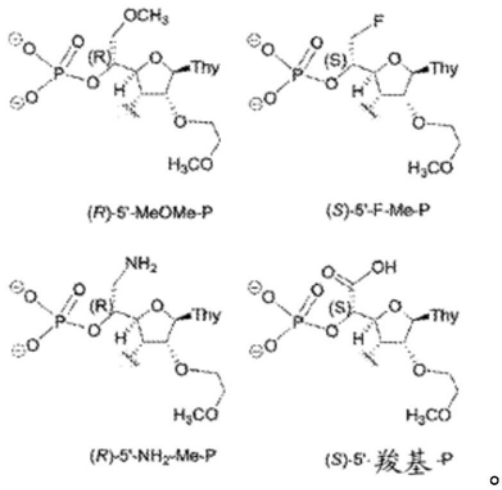
[3004] 

[3005] 在3omeU、3fU、3daraT、3rT、vmoeT和v3dT的一些实施方案中，核碱基T或U被不同的碱基取代。

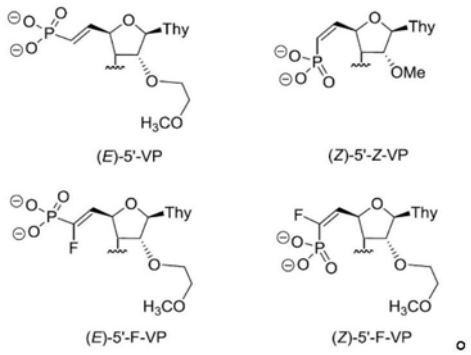
[3006] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构：5′-OH、5′-OMe、5′H或5′-F，或者PXO-N1-具有以下任一个的结构：

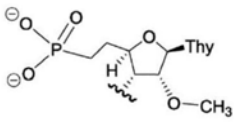
[3007] 

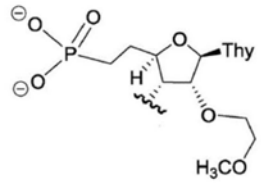
[3008] 在一些实施方案中,PXO-具有A-B-的结构,其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构:(R)-5′-MeOMe-P、(S)-5′-F-Me-P、(R)-5′-NH2-Me-P或(S)-5′-羧基-P,或者PXO-N1-具有以下任一个的结构:(R)-5′-MeOMe-P、(S)-5′-F-Me-P、(R)-5′-NH2-Me-P或(S)-5′-羧基-P:

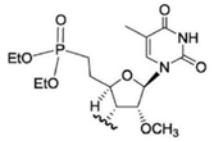
[3009] 

[3010] 在一些实施方案中,PXO-具有A-B-的结构,其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构:(E)-5′-VP、(Z)-5′-VP、(E)-5′-F-VP或(Z)-5′-F-VP,或者PXO-N1-具有以下任一个的结构:(E)-5′-VP、(Z)-5′-VP、(E)-5′-F-VP或(Z)-5′-F-VP:

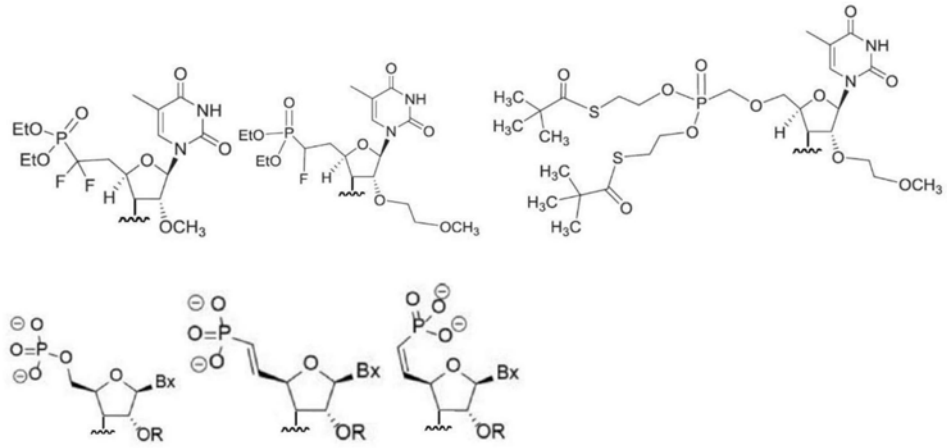
[3011] 

[3012] 在一些实施方案中,PXO-具有A-B-的结构,其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构,或者PXO-N1-具有以下任一个的结构: 





[3013]

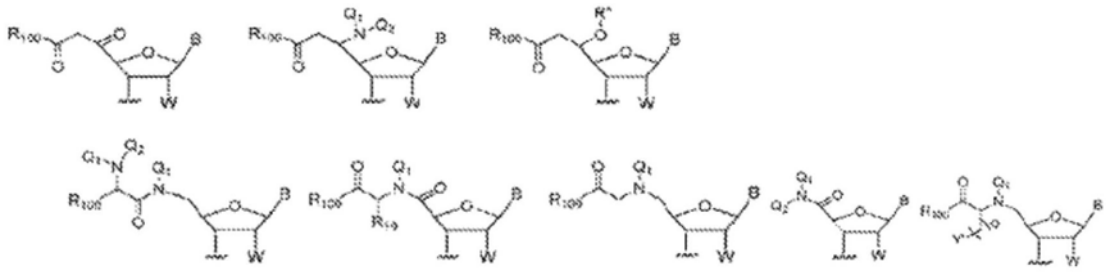


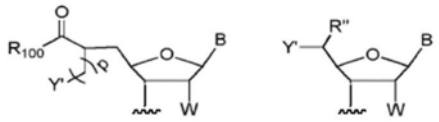
[3014] 并且

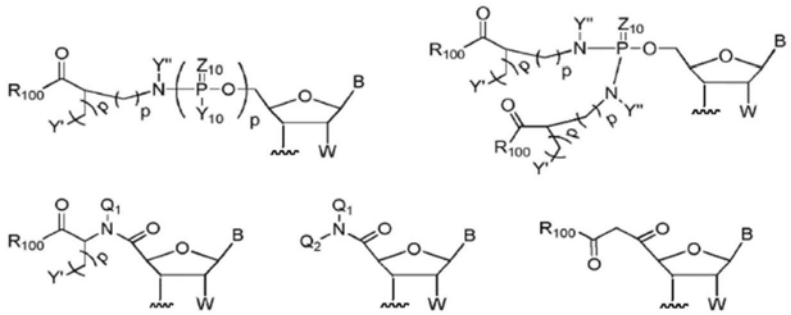
[3015] Bx是碱基。

[3016] 在一些实施方案中,PXO-具有A-B-的结构,其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构,或者PXO-N1-具有以下任一个的结构:

[3017]

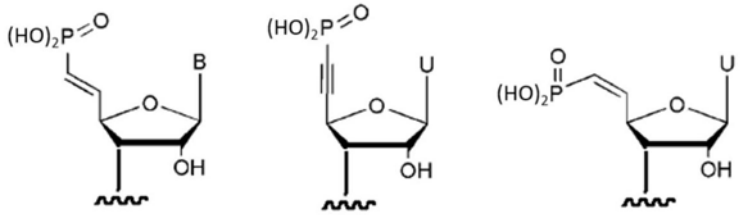


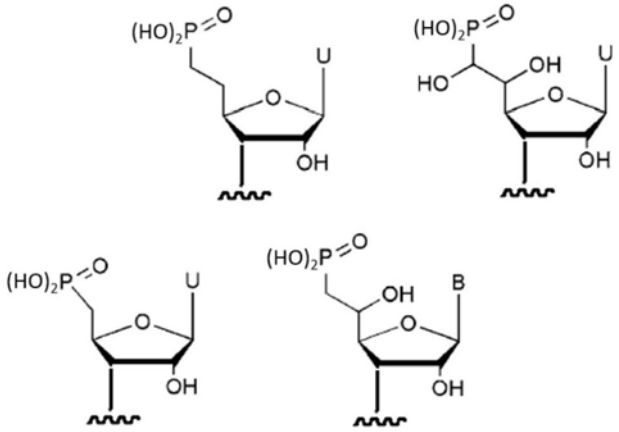


[3018] 

[3019] R_{10}、R_{100}、Q_1、Q_2、B、W、Y′、Y″、p、R″如式VIII-h所定义。

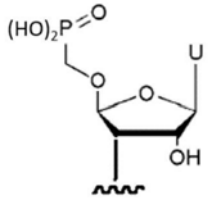
[3020] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下任一个的结构，或者PXO-N1-具有以下任一个的结构：



[3021] 

。

[3022] 在一些实施方案中，PXO-具有A-B-的结构，其中-B-是核苷酸间键联并且A具有以下结构，或者PXO-N1-具有以下结构：

[3023] 

。

[3024] 在一些实施方案中，PXO-包括以下任一个或由以下任一个组成：5′-单磷酸酯((HOMO)P-O-5′)、5′-二磷酸酯((HO)2(O)P--O-P(HO)(O)-O-5′)、5′-三磷酸酯((HO)2(O)P--O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)---O-5′)、5′-鸟苷帽(7-甲基化或非甲基化)(7m-G-O-5′-(HO)

(O)P-O-(HO)(O)P--O-P(HO)30(O)---O-5′)、5′-腺苷帽(Appp)、以及任何修饰或未修饰的核苷酸帽结构(N-O-5′-(HO)(O)PO-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)---O-5′)、5′-单硫代磷酸酯(硫代磷酸酯;(HOMS)P-O-5′)、5′-单二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯;(HO)(HS)(S)P-O-5′)、355′-硫代磷酸酯((HOMO)P-S-5′);氧/硫替代的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯的任何另外的组合(例如5′-α-硫代三磷酸酯,5′-γ-硫代三磷酸酯等)、5′-氨基磷酸酯((HOMO)P-NH-5′,(HO)(NH2)(O)P-O-5′)、405′-烷基膦酸酯(R=烷基=甲基、乙基、异丙基、丙基等,例如RP(OH)(O)---O-5′-、(OHMO)P-5′-CH2-)、5′-烷基醚膦酸酯(R=烷基醚=甲氧基甲基(MeOCH2-)、乙氧基甲基等,例如RP(OH)(O)---O-5′-)。

[3025] 在一些实施方案中,PXO-包含以下或由以下组成:磷酸酯、修饰的磷酸酯、磷酸酯类似物、5′-核苷、修饰的5′-核苷、或5′-核苷类似物、或5′-核苷酸、修饰的5′-核苷酸或5′-核苷酸类似物,并且-N1-包含以下或由以下组成:吗啉代、桥接的吗啉代或环己烯基。

[3026] 在一些实施方案中,核苷酸是环己烯基或桥接的吗啉代。

[3027] 桥接的吗啉代和环己烯基核苷酸和核苷描述于例如公布的专利申请US 2016-0186175 A1中。

[3028] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯部分,其中所述磷酸酯是手性中心。

[3029] 在本文所述的各种5′-末端中,磷酸酯是手性中心。

[3030] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯部分,其中所述磷酸酯是手性中心,其中所述磷酸酯是立体无规混合物。

[3031] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯部分,其中所述磷酸酯是手性中心,其中所述磷酸酯是立体控制的。

[3032] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯部分,其中所述磷酸酯是手性中心,其中所述磷酸酯是立体控制的并且呈Sp构型。

[3033] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯部分,其中所述磷酸酯是手性中心,其中所述磷酸酯是立体控制的并且呈Rp构型。

[3034] 适用于所提供的单链RNAi剂的各种5′-末端描述于例如EP 1520022 B1中。

[3035] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-i(PH)。

[3036] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-j(PS)。

[3037] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-a(正丙基、C3 PO或Mod022)。

[3038] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-g(二甲基C3或C3二甲基PS或Mod023*)。

[3039] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式Mod022*。

[3040] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-c(POMod023*)。

[3041] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-d(PSMod023*)。

[3042] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式IV-e(PHMod023*)。

[3043] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式II-a。

[3044] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式II-b。

[3045] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式II-c。

[3046] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PXO-具有以下结构:式II-d。

[3047] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-e。

[3048] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-f。

[3049] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-g。

[3050] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-h。

[3051] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-i。

[3052] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-j。

[3053] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-k。

[3054] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-l。

[3055] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式II-a至II-l。

[3056] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-a。

[3057] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-b。

[3058] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-c。

[3059] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-d。

[3060] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-e。

[3061] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-f。

[3062] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-g。

[3063] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-h。

[3064] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-i。

[3065] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-j。

[3066] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-k。

[3067] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-l。

[3068] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式III-a至III-l。

[3069] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式V-a。

[3070] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式V-b。

[3071] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式V-c。

[3072] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式V-d。

[3073] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,PX0-具有以下结构:式V-a至V-d中的任一个。

[3074] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有选自以下的结构:5′-(R)-Me OH T、5′-(R)-Me PO T、5′-(R)-Me PS T、5′-(R)-Me PH T、5′-(S)-Me OH T、5′-(S)-Me PO T、5′-(S)-Me PS T和5′-(S)-PH T。

[3075] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(R)-Me OH T的结构。

[3076] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(R)-Me PO T的结构。

[3077] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(R)-Me PS T的结构。

[3078] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(R)-Me PH T的结构。

[3079] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(S)-Me OH T的结构。

[3080] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(S)-Me PO T的结构。

[3081] 在一些实施方案中,5′末端结构PX0-N1-具有5′-(S)-Me PS T的结构。

[3082] 此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7643和WV-7644,表46。

[3083] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PX0-N1-具有5′-(R)-Me PO T

的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7645和WV-7646,表46。

[3084] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(R)-Me PS T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7647和WV-7648,表46。

[3085] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(R)-Me PH T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7649和WV-7650,表46。

[3086] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(S)-Me OH T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7635和WV-7636,表46。

[3087] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(S)-Me PO T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7637和WV-7638,表46。

[3088] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(S)-Me PS T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7639和WV-7640,表46。

[3089] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(S)-Me PH T的结构。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7641和WV-7642,表46。

[3090] 在一些实施方案中,5′末端结构例如PXO-N1-具有5′-(S)-Me PHT的结构。另外,一些参考文献,诸如EP 1520022B1,第6段,已经报道了在RISC活性的siRNA双链体的靶互补链(例如,反义链)上需要5′磷酸酯。美国专利号8,729,036第2栏也指出,据报道5′磷酸酯对RNA干扰是必不可少的。美国专利第3栏还报道,单链反义siRNA触发HeLa S100提取物中的RNAi需要5′磷酸酯。然而,本公开已经证明不包含5′磷酸酯的各种单链RNAi剂能够指导RNA干扰。

[3091] 在一些实施方案中,5′-末端包含含磷酸酯的部分(诸如T-VP或T-PO)或如以下中所述的任何其他合适的RNAi剂5′-末端化合物:例如Allerson等2005 J.Med.Chem.48:901-04;Lima等2012 Cell 150:883-894;Prakash等2015 Nucl.Acids Res.43:2993-3011;和/或Prakash等2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26:26:2817-2820。

[3092] 在一些实施方案中,不包含含磷部分的5′-末端可以具有特别的优点,因为单链RNAi剂可以更容易地合成,并且可能不需要保护含磷部分免于降解。在一些实施方案中,所提供的不包含含磷部分的单链RNAi剂的5′-末端包含可以充当哺乳动物激酶底物的部分,所述哺乳动物激酶在靶细胞内能够在单链RNAi剂的5′-末端连接一个含磷部分。

[3093] 其中5′-末端不包含含磷部分的有效单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3068、WV-3069、WV-2818、WV-2817、WV-2721和WV-2386。

[3094] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分。

[3095] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-是H或OH。

[3096] 在其中5′-末端不包含含磷部分的有效单链RNAi剂的一些非限制性实例中,PXO-是OH,并且-N1-是2′-脱氧或2′-OMe。

[3097] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,PXO-是OH并且-N1-是2′-脱氧T。具有这种结构的有效单链RNAi剂的一些非限制性实例包括:WV-3068、WV-2818和WV-2817。

[3098] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,PXO-是OH并且-N1-是2′-脱氧A。具有这种结构的有效单链RNAi剂的一些非限制性实例包括:WV-2721。

[3099] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,PXO-是OH,并且-N1-

是2′-OMe。具有这种结构的有效单链RNAi剂的一些非限制性实例包括:WV-2386。

[3100] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,PXO-是OH并且-N1-是2′-OMe U。具有这种结构的有效单链RNAi剂的一些非限制性实例包括:WV-2386。

[3101] 在一些实施方案中,无论PXO-还是PXO-N1-均不包含含磷部分。

[3102] 在一些实施方案中,PXO-不包含含磷部分。

[3103] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-或PXO-N1-是H或OH。

[3104] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-是H或OH。

[3105] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-是H。

[3106] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-是OH。

[3107] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-N1-是H。

[3108] 在一些实施方案中,5′-末端不包含含磷部分,并且PXO-N1-是OH。

[3109] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧。

[3110] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧T。

[3111] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧U。

[3112] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧A。

[3113] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧G。

[3114] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧C。

[3115] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH(例如,PXO＝OH),并且第一核苷是2′-脱氧(例如,N1＝2′-脱氧)。这种单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3068、WV-2817、WV-2818、WV-2721,表13和本文公开的更多单链RNAi剂。

[3116] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧T(例如,N1＝2′-脱氧T)。这种单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3068、WV-2817、WV-2818,表13和本文公开的更多单链RNAi剂。

[3117] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧U(例如,N1＝2′-脱氧U)。

[3118] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧A(例如,N1＝2′-脱氧A)。这种单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2721,表13。

[3119] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧G(例如,N1＝2′-脱氧G)。

[3120] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-脱氧C(例如,N1＝2′-脱氧C)。

[3121] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe。

[3122] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe T。

[3123] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe U。

[3124] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe A。

[3125] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe G。

[3126] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe C。

[3127] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe(例如,N1＝2′-OMe)。

[3128] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe T(例如,N1＝2′-OMe T)。

[3129] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe U(例如,N1＝2′-OMe U)。这种单链RNAi剂的非限制性实例是WV-2386,表35。

[3130] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe A(例如,N1＝2′-OMe A)。

[3131] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe G(例如,N1＝2′-OMe G)。

[3132] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-OMe C(例如,N1＝2′-OMe C)。

[3133] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F。

[3134] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F T。

[3135] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F U。

[3136] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F A。

[3137] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F G。

[3138] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F C。

[3139] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F(例如,N1＝2′-F)。

[3140] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F T(例如,N1＝2′-F T)。

[3141] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-

F U(例如,N1＝2′-F U)。

[3142] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F A(例如,N1＝2′-F A)。这种单链RNAi剂的非限制性实例是WV-5301,表36B。

[3143] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F G(例如,N1＝2′-F G)。这种单链RNAi剂的非限制性实例是WV-5300,表37。

[3144] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端OH,并且第一核苷是2′-F C(例如,N1＝2′-F C)。

[3145] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧。

[3146] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧T。

[3147] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧U。

[3148] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧A。

[3149] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧G。

[3150] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧C。

[3151] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯(例如,PX0＝磷酸酯),并且第一核苷是2′-脱氧(例如,N1＝2′-脱氧)。非限制性实例包括:WV-3021,表13;WV-2420,表18;WV-2716至WV-2719,表19;WV-2720,表26;以及本文公开的更多单链RNAi剂。

[3152] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧T(例如,N1＝2′-脱氧T)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-3021,表13;WV-2420,表18;WV-2716至WV-2719,表19;以及本文公开的更多单链RNAi剂。

[3153] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧U(例如,N1＝2′-脱氧U)。

[3154] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧A(例如,N1＝2′-脱氧A)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2720,表26。

[3155] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧G(例如,N1＝2′-脱氧G)。

[3156] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-脱氧C(例如,N1＝2′-脱氧C)。

[3157] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-F。

[3158] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-F T。

[3159] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-F U。

[3160] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F A。

[3161] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F G。

[3162] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F C。

[3163] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F(例如，N1＝2′-F)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-1275、WV-1277、WV-1829和WV-1830，表12；以及WV-1307，表17。

[3164] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F T(例如，N1＝2′-F T)。

[3165] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F U(例如，N1＝2′-F U)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-1307，表17。

[3166] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F A(例如，N1＝2′-F A)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-1275、WV-1277、WV-1829和WV-1830，表12。

[3167] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F G(例如，N1＝2′-F G)。

[3168] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-F C(例如，N1＝2′-F C)。

[3169] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe。

[3170] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe T。

[3171] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe U。

[3172] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe A。

[3173] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe G。

[3174] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe C。

[3175] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe(例如，N1＝2′-OMe)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-2110，表26和27；WV-1308，表17；WV-2712、WV-2713、WV-2714、WV-2715，表20；WV-2111，表21；WV-2154、WV-2155，表23；以及WV-2156和WV-2157，表24；以及WV-1831，表12

[3176] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷是2′-OMe T(例如，N1＝2′-OMe T)。

[3177] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯，并且第一核苷

是2′-OMe U(例如,N1＝2′-OMe U)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2110,表26和27;WV-1308,表17;WV-2712、WV-2713、WV-2714、WV-2715,表20;WV-2111,表21;WV-2154、WV-2155,表23;以及WV-2156和WV-2157,表24。

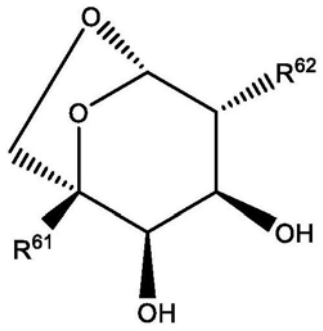
[3178] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-OMe A(例如,N1＝2′-OMe A)。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1831,表12。

[3179] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-OMe G(例如,N1＝2′-OMe G)。

[3180] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂包含5′末端磷酸酯,并且第一核苷是2′-OMe C(例如,N1＝2′-OMe C)。

[3181] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含与ASPGR结合的附加的组分。在一些实施方案中,所述附加的组分在寡核苷酸的5′末端上。

[3182] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含附加的组分,其是或包含式(K)化合物

[3183] 

(K)

[3184] 其中R^{61}是-CN、$-CH_2-CN$、-C≡CH、$-CH_2-N_3$、$-CH_2-NH_2$、$-CH_2-N(R^{64})-S(O)_2-R^{65}$、$-CH_2-CO_2H$、$-CO_2H$、$-CH_2-OH$、$-CH_2-SH$、-CH＝CH-$R^{65}$、$-CH_2-R^{65}$、$-CH_2-S-R^{65}$、$-CH_2-N(R^{64})-R^{65}$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-R^{65}$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-O-R^{65}$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-N(R^{64})-R^{65}$、$-CH_2-O-R^{65}$、$-CH_2-O-C(O)-R^{65}$、$-CH_2-O-C(O)-N(R^{64})-R^{65}$、$-CH_2-O-C(O)-O-R^{65}$、$-CH_2-S(O)-R^{65}$、$-CH_2-S(O)_2-R^{65}$、$-CH_2-S(O)_2-N(R^{64})-R^{65}$、$-C(O)-NH_2$、$-C(O)-O-R^{65}$、$-C(O)-N(R^{64})-R^{65}$或者芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被$R^{65}$取代,

[3185] 或R^{61}是-Z-X-Y,其中X是接头或药物递送系统,Y不存在或是选自由以下组成的组的配体:小分子、氨基酸序列、核酸序列、抗体、寡聚物、聚合物、遗传衍生材料、脂质体、纳米颗粒、染料、荧光探针或其组合,并且Z不存在或是-C≡C-、-CH＝CH-、$-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-C(O)-N(R^{64})-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-S(O)-$、$-CH_2-S(O)_2-$、$-CH_2-S(O)_2-N(R^{64})-$、$-C(O)-O-$、$-CH_2-N(R^{64})-$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-$、$-CH_2-N(R^{64})-S(O)_2-$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-O-$、$-CH_2-N(R^{64})-C(O)-N(R^{64})-$、$-CH_2-O-C(O)-$、$-CH_2-O-C(O)-N(R^{64})-$、$-CH_2-O-C(O)-O-$或者芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被$R^{65}$取代;

[3186] R^{62}是-OH、$-N_3$、$-N(R^{63})_2$、$-N(R^{63})-C(O)-R^{63}$、$-N(R^{63})-C(O)-N(R^{63})_2$、$-N(R^{63})-C(O)-OR^{63}$、四唑或三唑,其中所述四唑和三唑任选地被$R^{63}$取代,

[3187] 并且其中当R^{61}是$-CH_2-OH$时,R^{62}是$-N_3$、$-N(R^{63})_2$、$-N(R^{63})-C(O)-R^{63}$、$-N(R^{63})-C(O)-N(R^{63})_2$、$-N(R^{63})-C(O)-OR^{63}$、四唑或三唑,其中所述四唑和三唑任选地被$R^{63}$取代;

[3188] R^{63}各自独立地是-H、-(C_1-C_5)烷基、卤素取代的(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_6)环烷基,其中

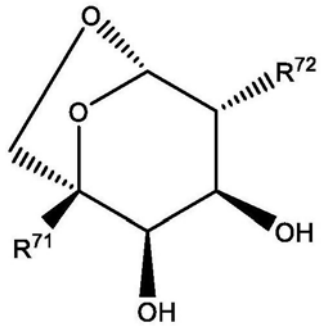
所述烷基或环烷基的-CH_2-基团可以被选自-O-、-S-和-N(R^{64})-的杂原子基团替代，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{64})$_2$、-OR^{64}和-S(R^{64})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；

[3189] R^{64}各自独立地是-H、-(C_1-C_{20})烷基或(C_3-C_6)环烷基，其中被至少两个碳原子隔开的所述烷基或环烷基的一至六个-CH_2-基团可以被-O-、-S-或-N(R^{64})-替代，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{64})$_2$、-OR^{64}和-S(R^{64})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；并且其中所述烷基和环烷基可以被一至六个卤素原子取代；并且

[3190] R^{65}各自独立地是-H、-(C_3-C_{20})环烷基或(C_1-C_{20})烷基，其中被至少两个碳原子隔开的所述烷基或环烷基的一至六个-CH_2-基团可以被-O-、-S-或-N(R^{64})-替代，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{64})$_2$、-OR^{64}和-S(R^{64})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；并且其中所述烷基和环烷基可以被一至六个卤素原子取代。

[3191] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含附加的组分，其是或包含式(M)化合物

[3192]



(M)

[3193] 其中R^{71}是-CN、-CH_2-CN、-C≡CH、-CH_2-N_3、-CH_2-NH_2、-CH_2-N(R^{74})-S(O)$_2$-R^{75}、-CH_2-CO_2H、-CO_2H、-CH_2-OH、-CH_2-SH、-CH＝CH-R^{75}、-CH_2-R^{75}、-CH_2-S-R^{75}、-CH_2-N(R^{74})-R^{75}、-CH_2-N(R^{74})-C(O)-R^{75}、-CH_2-N(R^{74})-C(O)-O-R^{75}、-CH_2-N(R^{74})-C(O)-N(R^{74})-R^{75}、-CH_2-O-R^{75}、-CH_2-O-C(O)-R^{75}、-CH_2-O-C(O)-N(R^{74})-R^{75}、-CH_2-O-C(O)-O-R^{75}、-CH_2-S(O)-R^{75}、-CH_2-S(O)$_2$-R^{75}、-CH_2-S(O)$_2$-N(R^{74})-R^{75}、-C(O)-NH_2、-C(O)-O-R^{75}、-C(O)-N(R^{74})-R^{75}或者芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被R^{75}取代，

[3194] 或R^{71}是-Z-X-Y、-Z-Y、-X-Y、-X、-Y或-Z-X，其中X是接头或药物递送系统，Y是R^{76}或是选自由以下组成的组的配体：小分子、氨基酸序列、核酸序列、抗体、寡聚物、聚合物、遗传衍生材料、脂质体、纳米颗粒、染料、荧光探针或其组合，并且Z是-C≡C-、-CH＝CH-、-CH_2-、-CH_2-O-、-C(O)-N(R^{74})-、-CH_2-S-、-CH_2-S(O)-、-CH_2-S(O)$_2$-、-CH_2-S(O)$_2$-N(R^{74})-、-C(O)-O-、-CH_2-N(R^{74})-、-CH_2_N(R^{74})-C(O)-、-CH_2-N(R^{74})-S(O)$_2$-、-CH_2-N(R^{74})-C(O)-O-、-CH_2-N(R^{74})-C(O)-N(R^{74})-、-CH_2-O-C(O)-、-CH_2-O-C(O)-N(R^{74})-、-CH_2-O-C(O)-O-或者芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被R^{75}取代；

[3195] R^{72}是-OH、-N_3、-N(R^{73})$_2$、-N(R^{73})-C(O)-R^{73}、-N(R^{73})-C(O)-N(R^{73})$_2$、-N(R^{73})-C(O)-OR^{73}、-N(R^{73})-S(O)$_2$-R^{73}、四唑或三唑，其中所述四唑和三唑任选地被R^{73}取代

[3196] 并且其中当R^{71}是-CH_2-OH时，R^{72}是-N_3、-N(R^{73})$_2$、-N(R^{73})-C(O)-R^{73}、-N(R^{73})-C(O)-N(R^{73})$_2$、-N(R^{73})-C(O)-OR^{73}、N(R^{73})-S(O)$_2$-R^{73}、四唑或三唑，其中所述四唑和三唑任选地被R^{73}取代；

[3197] R^{73}各自独立地是-H、-(C_1-C_5)烷基、卤素取代的(C_1-C_5)烷基或(C_3-C_6)环烷基，其中所述烷基或环烷基的一个或多个-CH_2-基团可以各自独立地被选自-O-、-S-和-N(R^{74})-的杂原子基团替代，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{74})$_2$、-OR^{74}和-S(R^{74})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；

[3198] R^{74}各自独立地是-H、-(C_1-C_{20})烷基或(C_3-C_6)环烷基，其中被至少两个碳原子隔开的所述烷基或环烷基的一至六个-CH_2-基团可以各自独立地被选自-O-、-S-或-N(R^{74})-的杂原子替代，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{74})$_2$、-OR^{74}和-S(R^{74})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；并且其中所述烷基和环烷基可以被卤素原子取代；

[3199] R^{75}各自独立地是-H、(C_3-C_{20})环烷基或(C_1-C_{60})烷基，其中所述环烷基的一至六个-CH_2-或所述烷基的一至二十个-CH_2-可以各自独立地被选自-O-、-S-或-N(R^{74})-的杂原子替代，其中所述杂原子被至少两个碳原子隔开，并且所述烷基的-CH_3可以被选自-N(R^{74})$_2$、-OR^{74}和-S(R^{74})的杂原子基团替代，其中所述杂原子基团被至少2个碳原子隔开；并且其中所述烷基和环烷基可以被卤素原子取代；并且

[3200] R^{76}各自独立地是H、-C≡CH、-C=CH_2、-CH_3、-N_3、-N(R^{74})$_2$、-OH、-S(O)-(R^{74})、-S(O)$_2$-(R^{74})、-C(O)-OH、-S-S-芳基，-S-S-杂芳基、杂环基、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基各自任选地被R^{75}取代。

[3201] 在一些实施方案中，R^{61}或R^{71}是-X-Y，并且/或者R^{62}或R^{72}是-NH-C(O)-CH_3。

[3202] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含选自由以下组成的组的附加的组分：

[3203] 苯甲基(4-((2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙基)氨基)-4-氧丁基)氨基甲酸酯，

[3204] 苯甲基(4-((1,3-双((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-氧丁基)氨基甲酸酯，

[3205] 苯甲基(4-((1,3-双((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-2-(((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)丙烷-2-基)氨基)-4-氧丁基)氨基甲酸酯，

[3206] N-(2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙基)-4-氨基丁酰胺，

[3207] 4-氨基-N-{1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]丙烷-2-基}丁酰胺，

[3208] 4-氨基-N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环

[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)丁酰胺，

[3209] 4-氨基-N-[1,31-双(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6,10,14,18,22,26,30-八氧杂三十一烷-16-基]丁酰胺，

[3210] 4-氨基-N-{1,31-双(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-16-[15-(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6,10,14-四氧杂十五烷-1-基]-2,6,10,14,18,22,26,30-八氧杂三十一烷-16-基}丁酰胺，

[3211] N-{(1S,2R,3R,4R,5S)-1-[(己氧基)甲基]-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基}乙酰胺，

[3212] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(2,5,8,11,14-五氧杂十五烷-1-基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3213] N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺化合物，

[3214] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]-2,2,2-三氟乙酰胺，

[3215] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]丙酰胺，

[3216] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]甲烷磺酰胺，

[3217] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]-2,2-二氟乙酰胺，

[3218] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]-3,3,3-三氟丙酰胺，

[3219] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]-N-甲基乙酰胺，

[3220] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺，

[3221] 叔丁基[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]甲基氨基甲酸酯，

[3222] (1S,2R,3R,4R,5S)-1-(羟甲基)-4-(甲基氨基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二醇盐酸盐，

[3223] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(15-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十五烷-1-基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3224] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-1-(13-叠氮基-2,5,8,11-四氧杂十三-1-基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3225] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(2,5,8,11-四氧杂十四-13-烯-1-基)-6,

8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3226] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(2,5,8,11-四氧杂十四-13-炔-1-基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3227] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-1-(13-氨基-2,5,8,11-四氧杂十三-1-基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3228] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(13-羟基-2,5,8,11,14-四氧杂十三-1-基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺，

[3229] 1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-油酸，

[3230] S-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}乙硫醇酯，

[3231] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-[13-(吡啶-2-基二磺酰基)-2,5,8,11-四氧杂十三-1-基]-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基}乙酰胺，

[3232] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)-6-(吡啶-2-基二磺酰基)己酰胺，

[3233] N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-2-氨基丙氧基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-2,5,8,11-四氧杂十三-1-基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-4-基]乙酰胺-盐酸盐，

[3234] 6-叠氮基-N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)己酰胺，

[3235] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)庚-6-酰胺，

[3236] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)庚-6-酰胺，

[3237] 7-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-7-氧庚酸(钠盐),

[3238] 苯甲基{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}氨基甲酸酯,

[3239] 6-氨基-N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)己酰胺乙酸盐,

[3240] N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}-6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰胺,

[3241] N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}-6-[(溴乙酰基)氨基]己酰胺,

[3242] 4-{[(2R)-5-(氨基甲酰氨基)-2-{[(2R)-2-环戊基-2-{[6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰基]氨基}乙酰基]氨基}戊酰基]氨基}苯甲基{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}氨基甲酸酯,

[3243] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)-3,19-二氧代-1-(吡啶-2-基二磺酰基)-7,10,13,16-四氧杂-4,20-二氮杂二十六烷-26-酰胺,

[3244] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-

2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)-3,31-二氧代-1-(吡啶-2-基二磺酰基)-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧杂-4,32-二氮杂三十八烷-38-酰胺，

[3245] N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}-6-(吡啶-2-基二磺酰基)己酰胺，

[3246] 2-(吡啶-2-基二磺酰基)乙基{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}氨基甲酸酯，

[3247] N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)己酰胺，

[3248] N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}-N′-(1,3-二羟基丙烷-2-基)庚二酰胺，

[3249] 6-叠氮基-N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}己酰胺，

[3250] 6-(苯甲氧基)-N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}己酰胺，

[3251] (1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-1-{13-[4-({3-[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-双(乙酰氧基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S′,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-双(乙酰氧基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}-2-({6[(6羟基己酰基)氨基]己酰基}氨基)丙氧

基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三-1-基}-3-(乙酰氧基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-2-基乙酸酯,

[3252] 苯甲基[6-({6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}氨基)-6-氧己基]氨基甲酸酯,

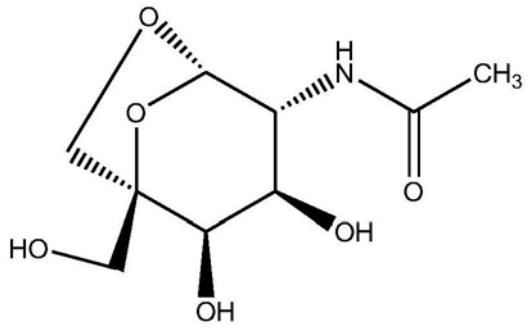
[3253] 6-氨基-N-{6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}己酰胺乙酸盐,

[3254] 4-(苯甲氧基)-N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-氨基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-氨基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)丁酰胺,

[3255] N-(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)-4-羟基丁酰胺,和

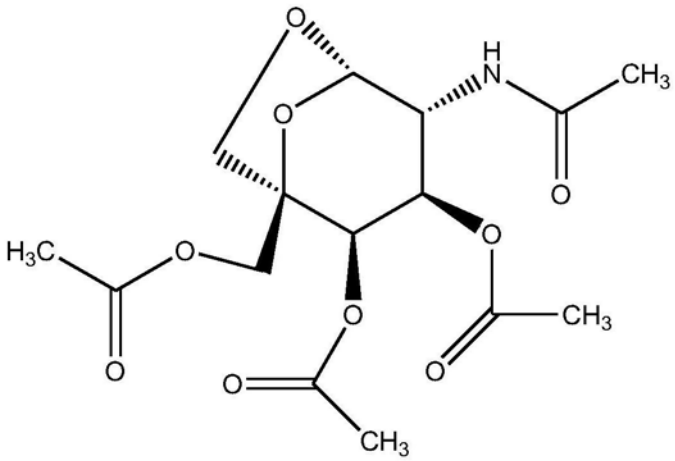
[3256] N-(2-{[6-({6-[(1,3-双[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-{[(1-{1-[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(乙酰氨基)-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛-1-基]-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基}丙烷-2-基)氨基]-6-氧己基}氨基)-6-氧己基]氧基}-1,3-二噁烷-5-基)-6-(吡啶-2-基二磺酰基)己酰胺

[3257] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含式(N)的附加的组分

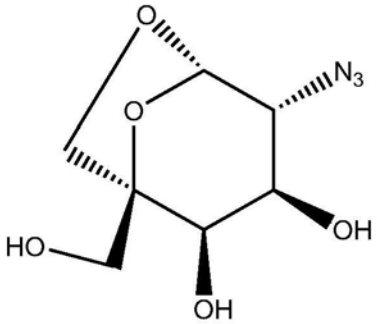
[3258] 

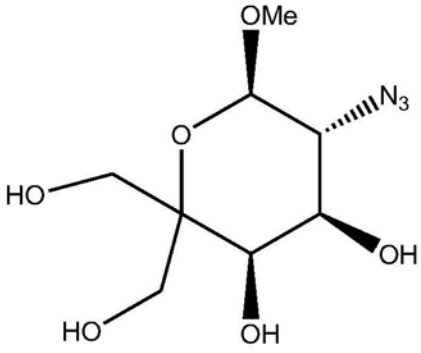
(N)。

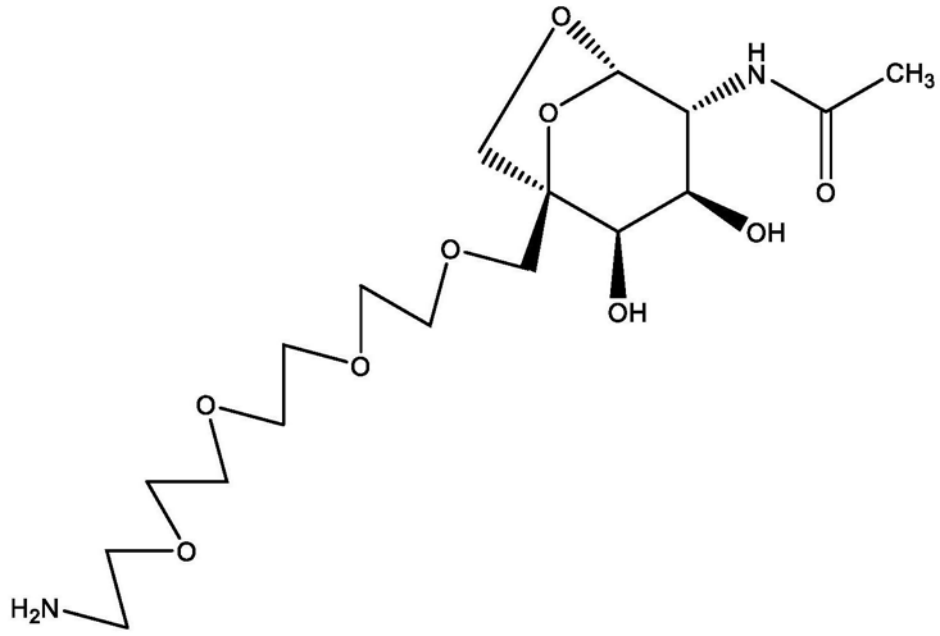
[3259] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含选自以下的附加的组分:



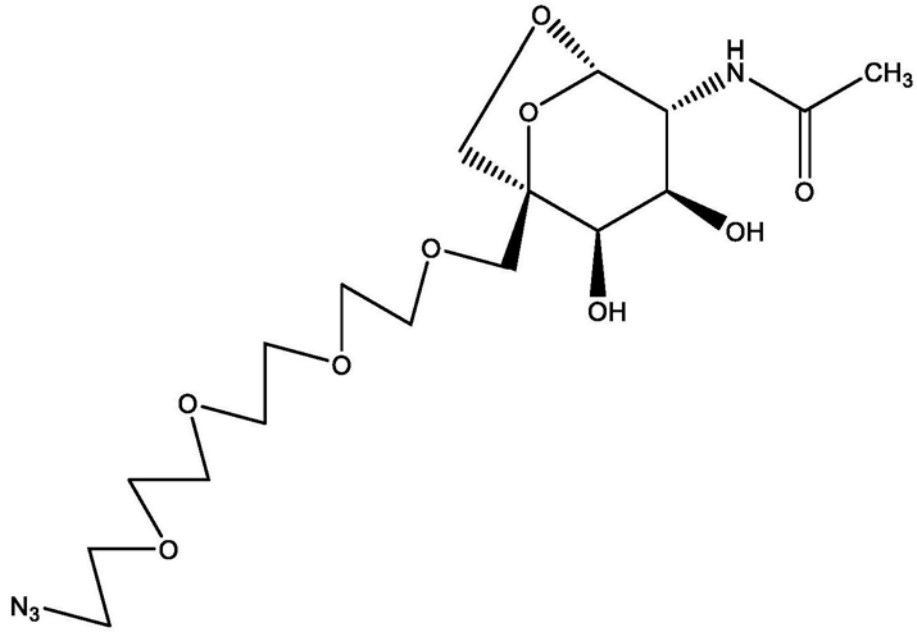
[3260]



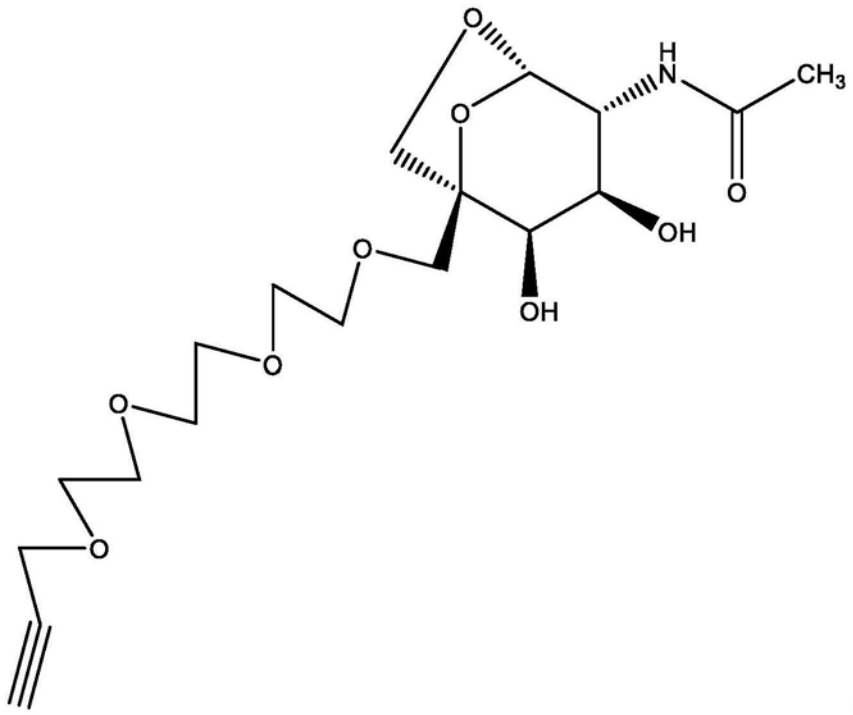




[3261]

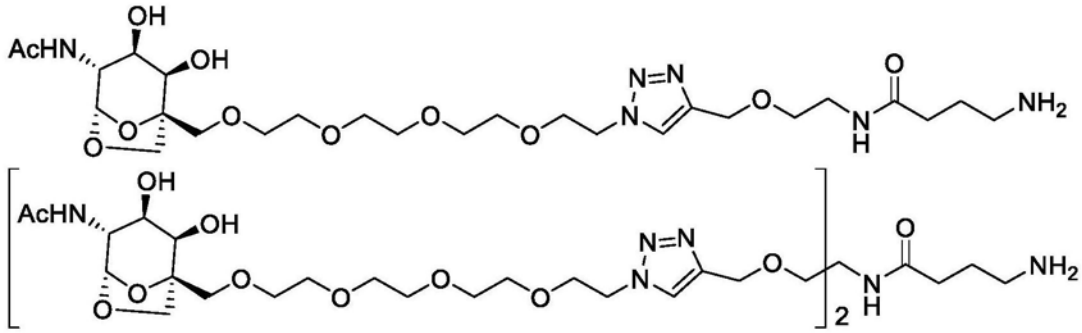


和

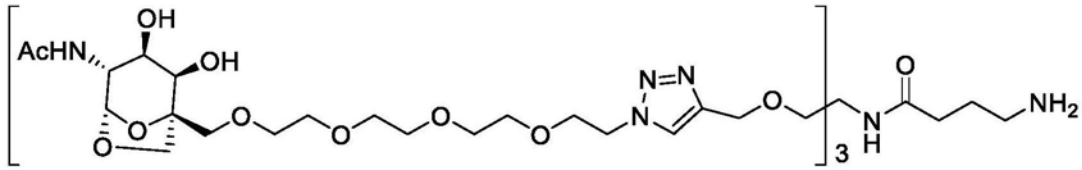


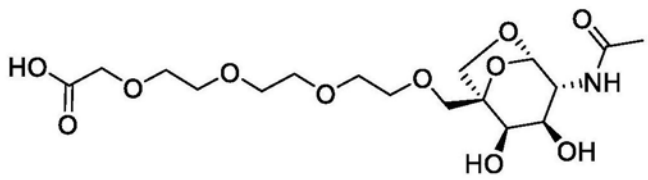
。

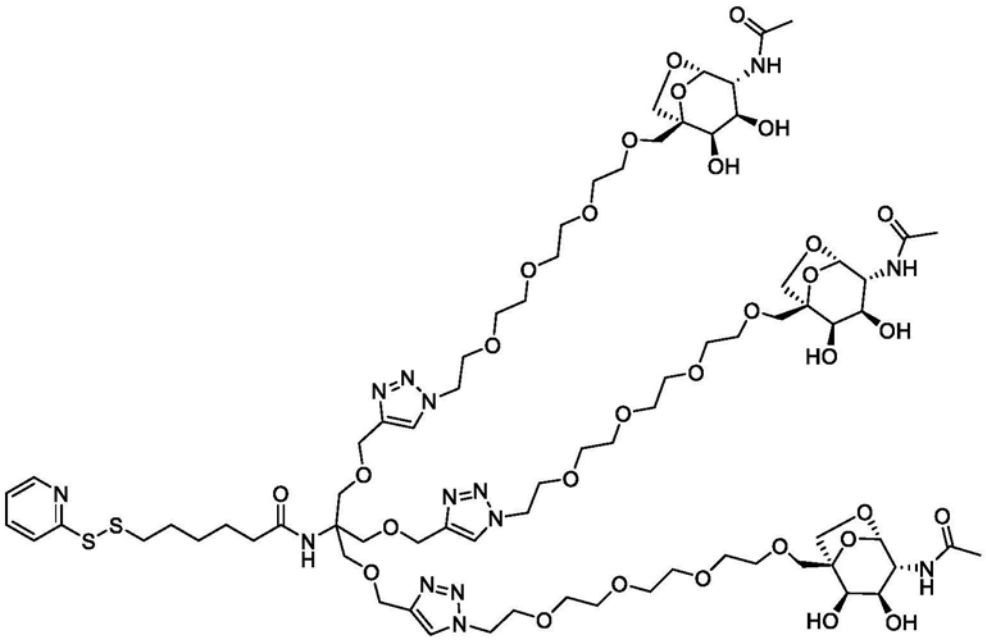
[3262] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含选自下式中的任一个的附加的组分：



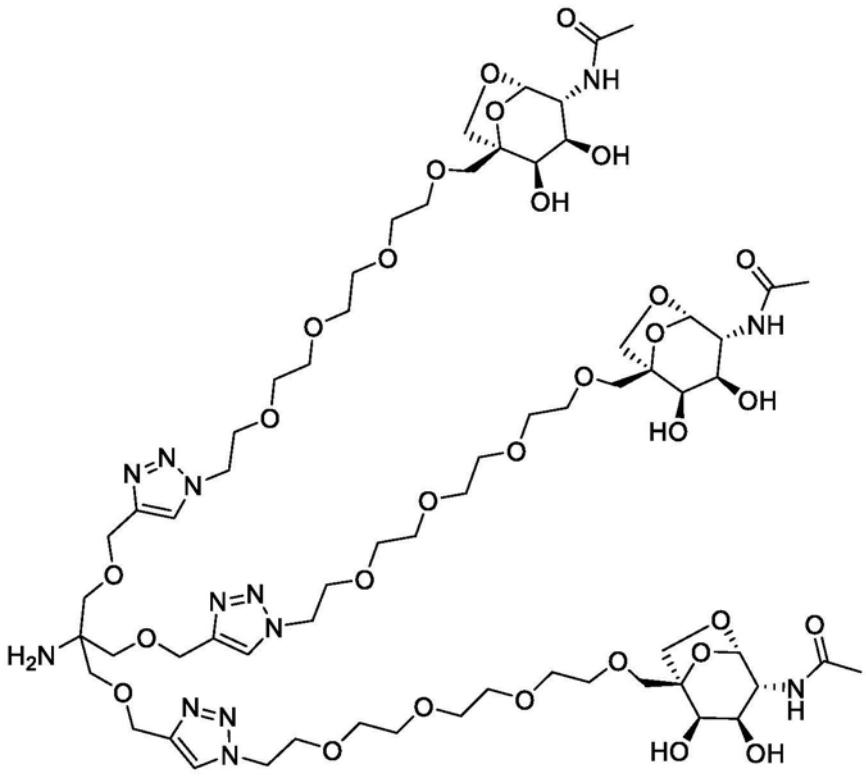
[3263]

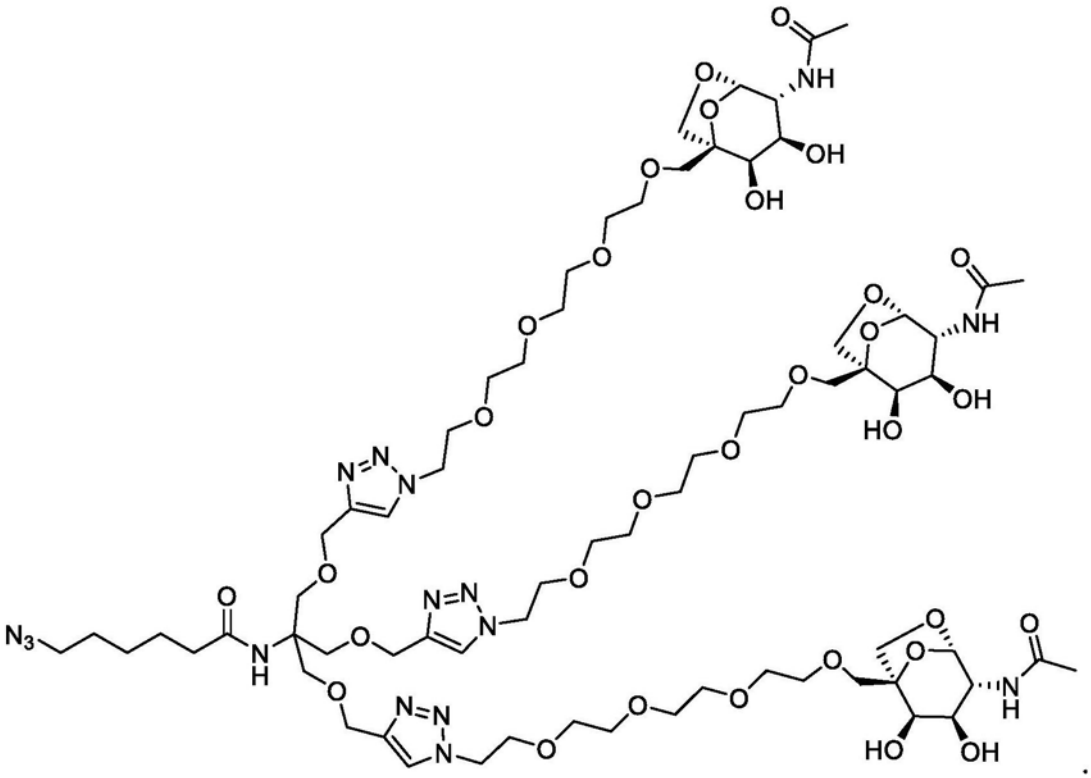




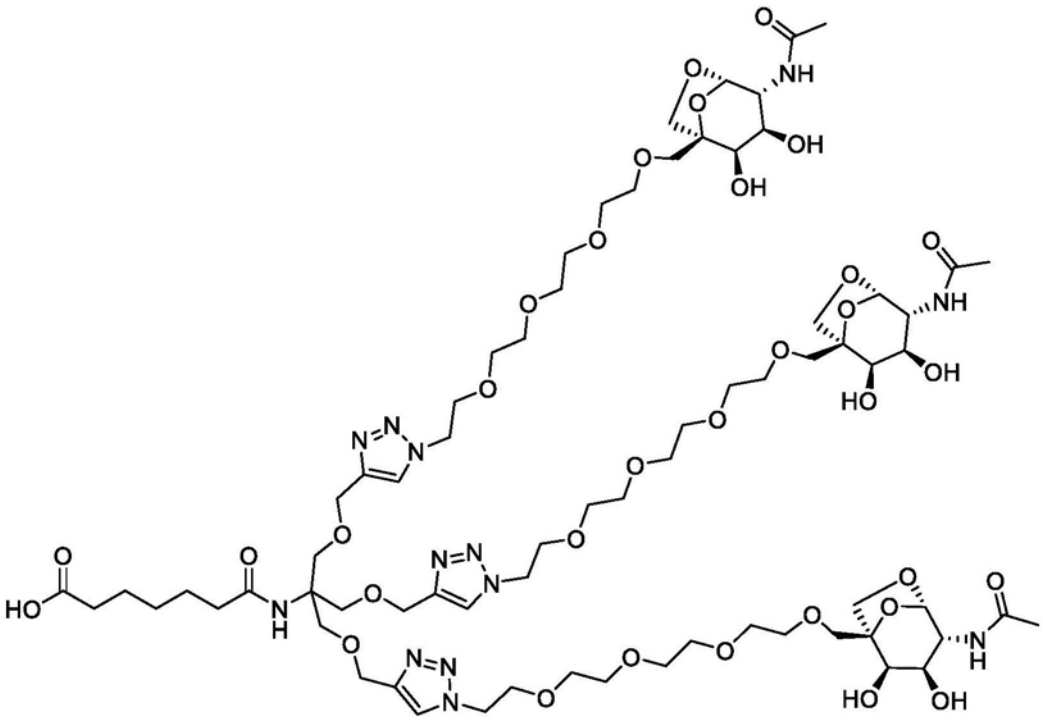


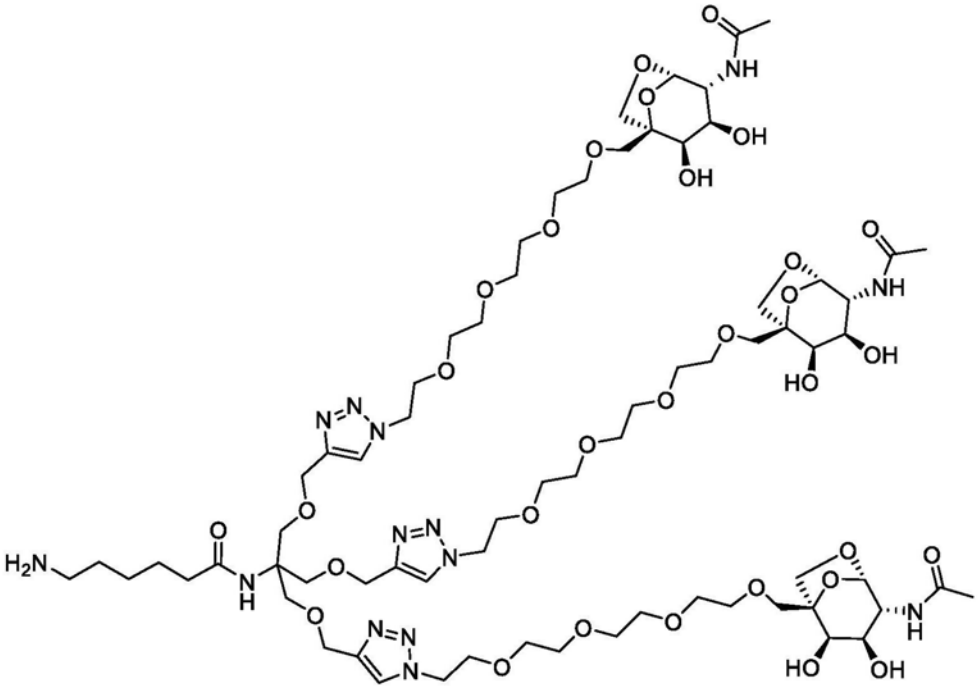
[3264]



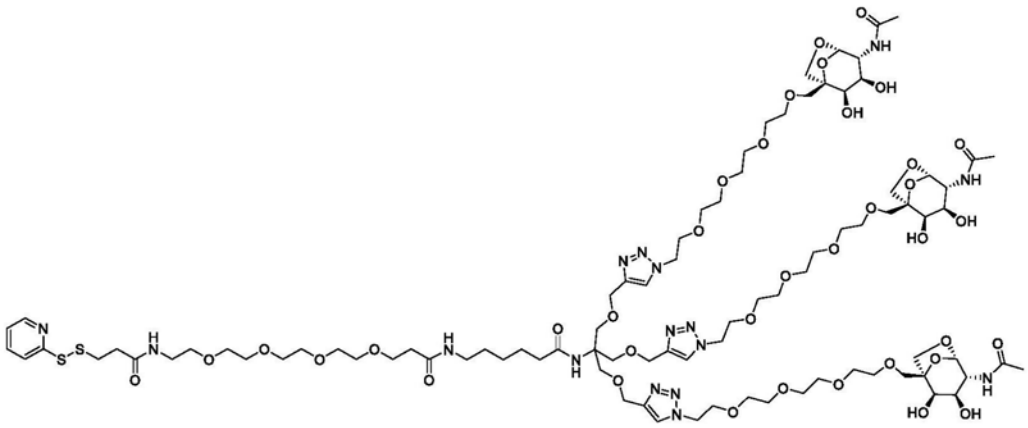


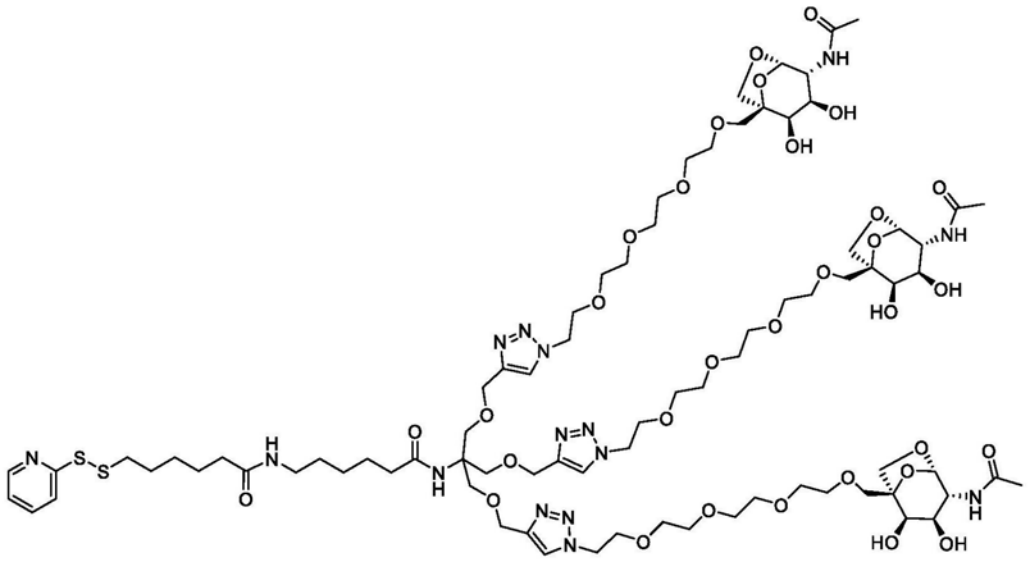
[3265]



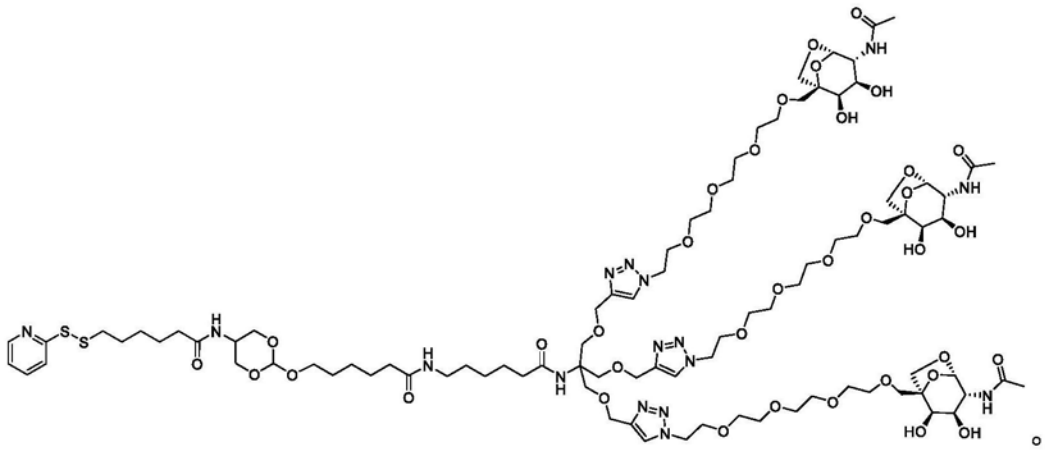


[3266]





和

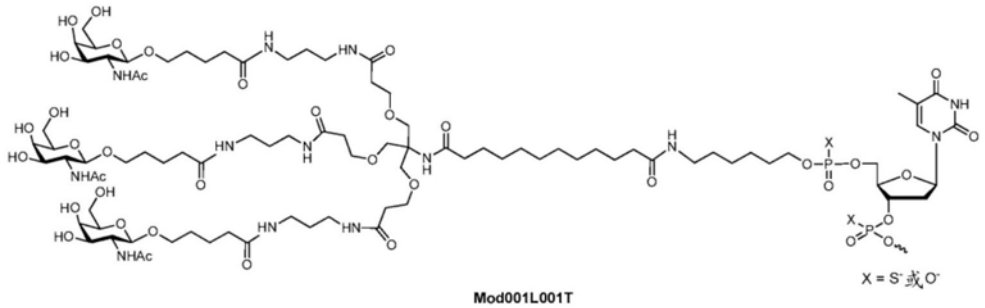


[3267] 在一些实施方案中，如本文所用，GalNAc是指在结构上与GalNAc类似并且/或者执行GalNAc的至少一种功能(例如，与ASPGR结合)的化学实体。

[3268] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端包含GalNAc或者其变体或衍生物。

[3269] 寡核苷酸或单链RNAi剂(例如5′GalNAc部分)的5′-末端的GalNAc部分的非限制性实例如下所示，其中5′末端结构(例如PXO-N1-PX1)表示为：

[3270]

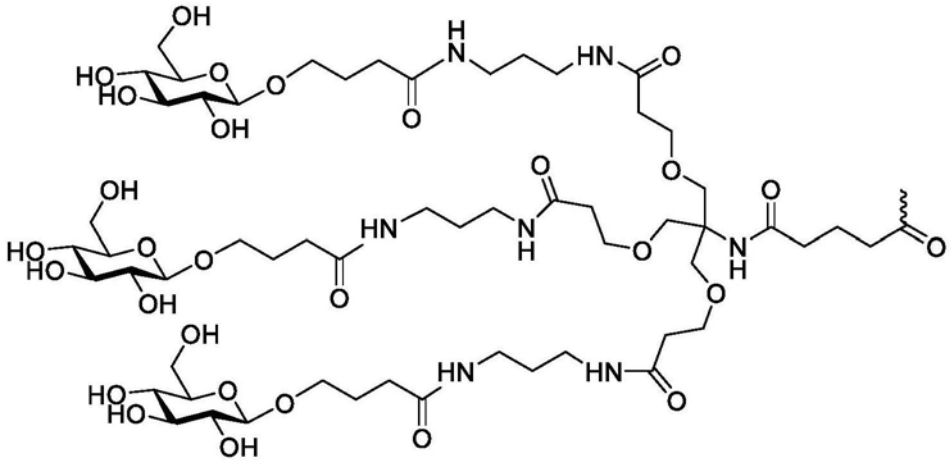


[3271] 在一些实施方案中，GalNAc部分，例如GalNAc或者其变体或衍生物，在以下任一个中描述：Migawa等2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26:2914-7;Ostergaard等2015 Bioconjug.Chem.26:1451-1455;Prakash等2014 Nucl.Acids Res.42:8796-8807;Prakash等2016 J.Med.Chem.59:2718-33;Shemesh等2016 Mol.Ther.Nucl.Acids 5:e319;St-Pierre等2016 Bioorg.Med.Chem.24:2397-409，和/或Yu等2016 Mol.Ther.Nucl.Acids 5:e317。

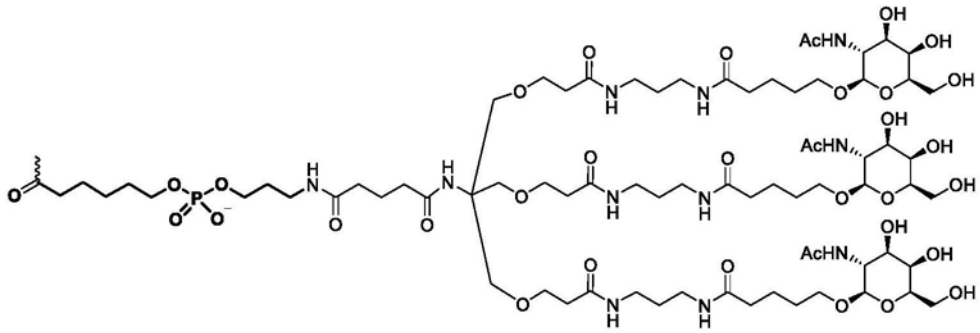
[3272] 在一些实施方案中，与寡核苷酸缀合的化学部分(例如，附加的组分)与ASPGR结合。

[3273] 在一些实施方案中，与寡核苷酸缀合的化学部分(例如，附加的组分)与ASPGR结合并且包含以下任一个：Mod031、Mod034、Mod035、Mod036、Mod038、Mod039、Mod040或Mod041。

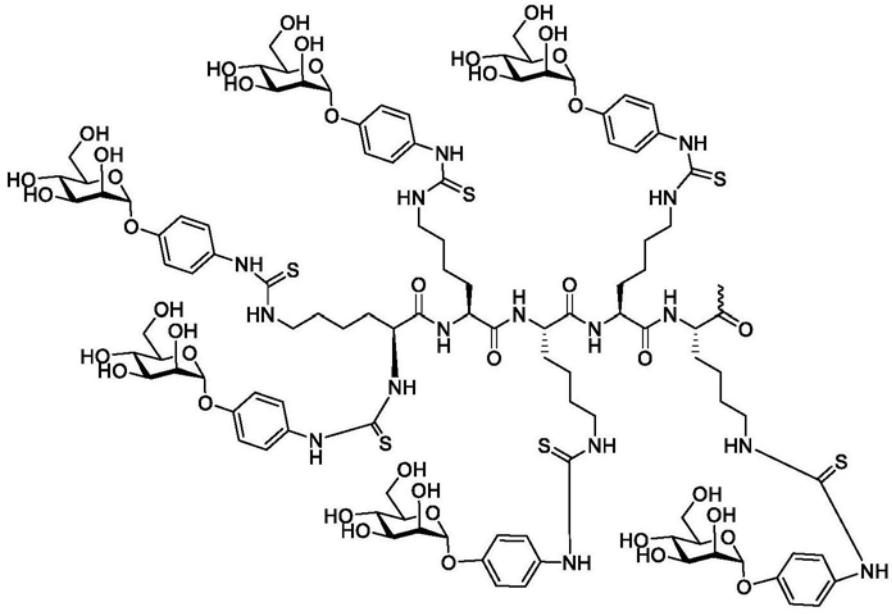
[3274] 在一些实施方案中，附加的组分可以是或包含以下任一个：Mod079、Mod080、Mod081、Mod082或Mod083。在一些实施方案中，附加的组分可以是或包含以下任一个：Mod059：

[3275] 

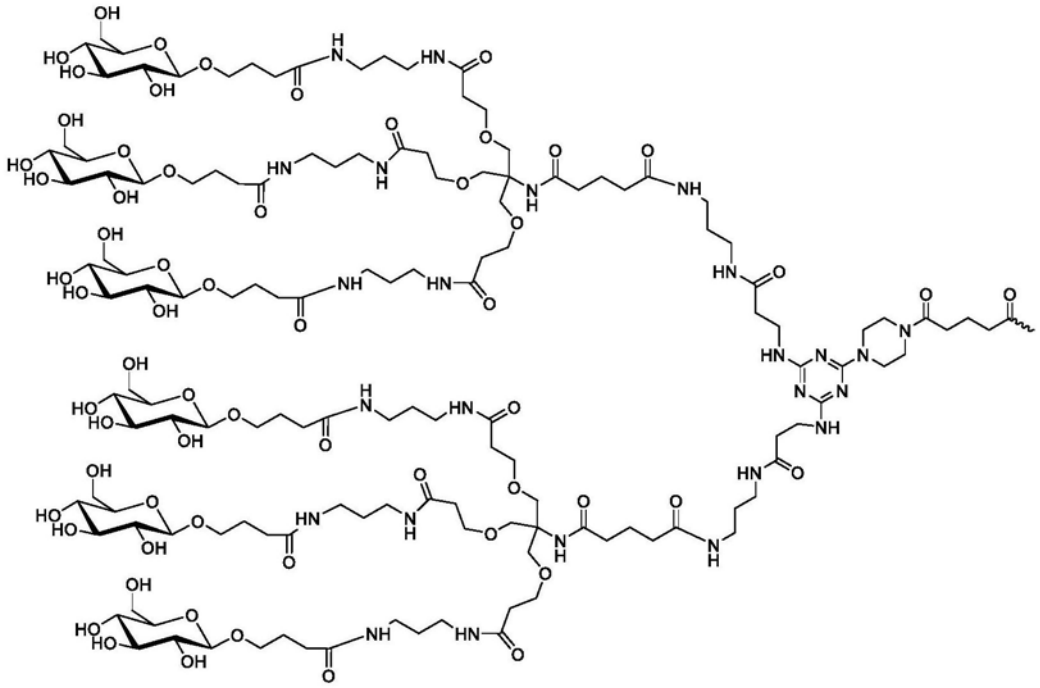
[3276] Mod060：

[3277] 

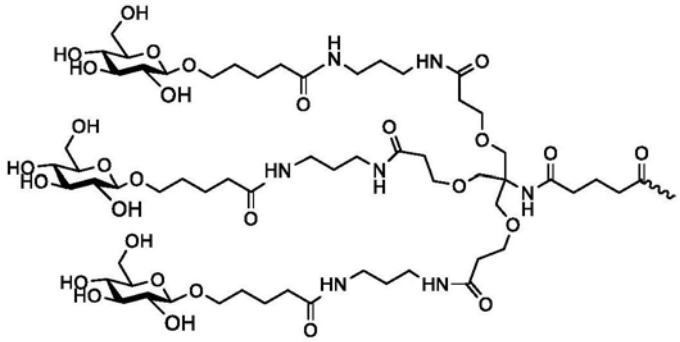
[3278] Mod065：



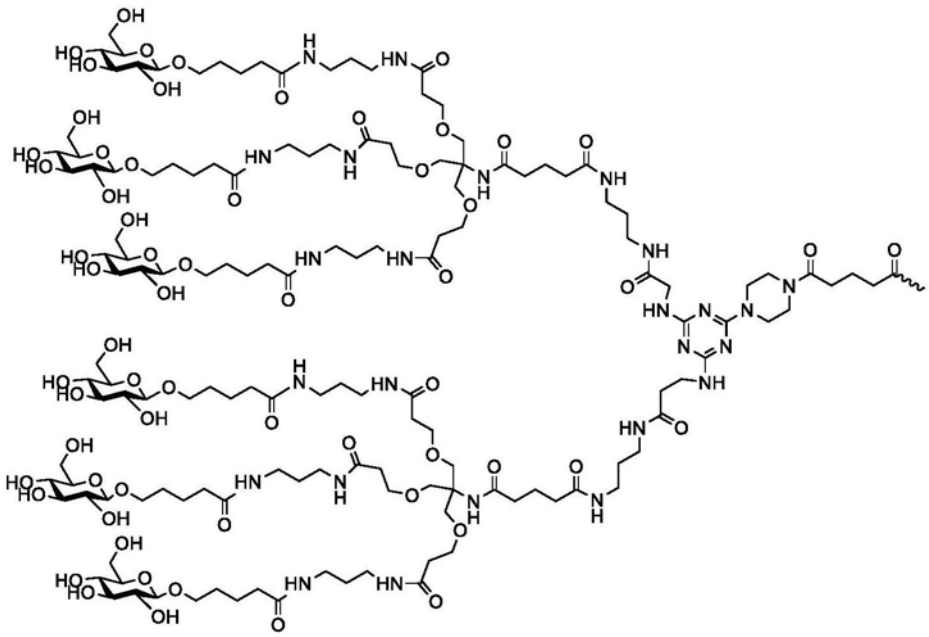
[3279] Mod070：

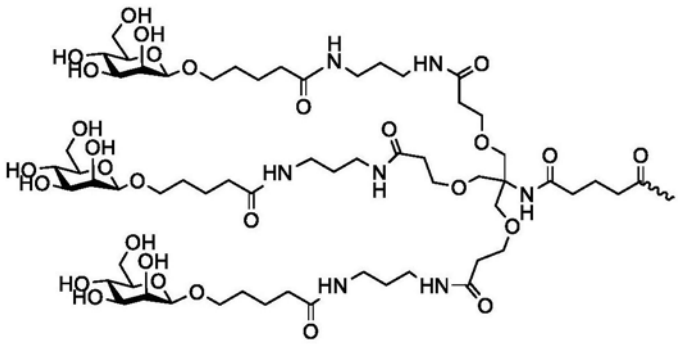
[3280] 

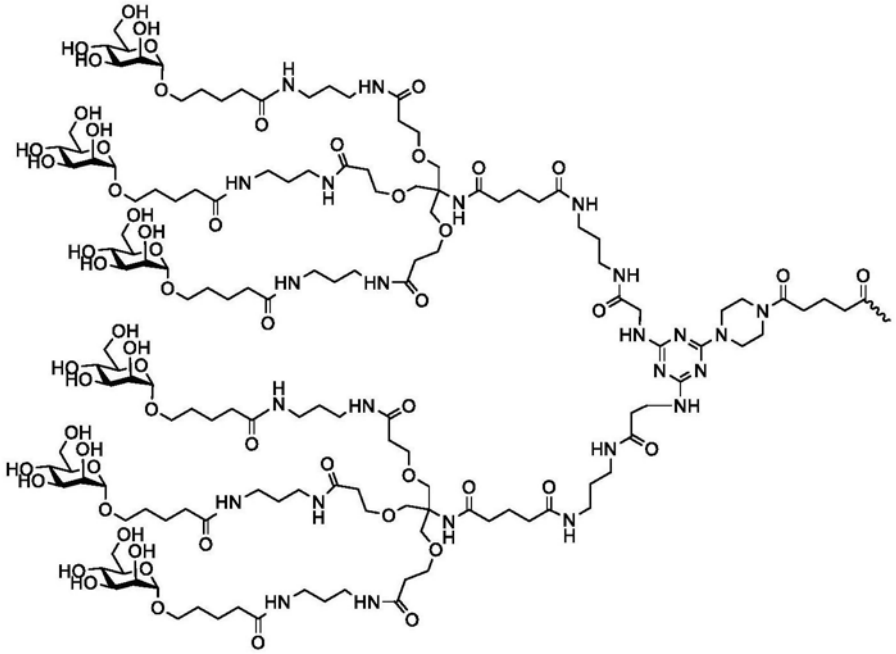
[3281] Mod071：

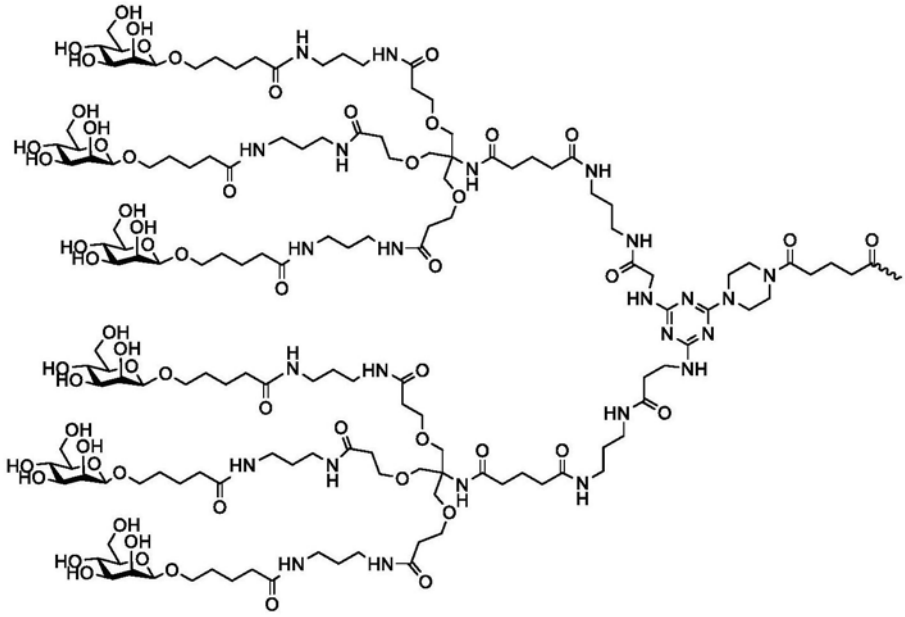
[3282] 

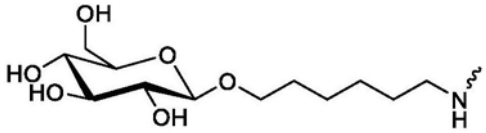
[3283] Mod072：



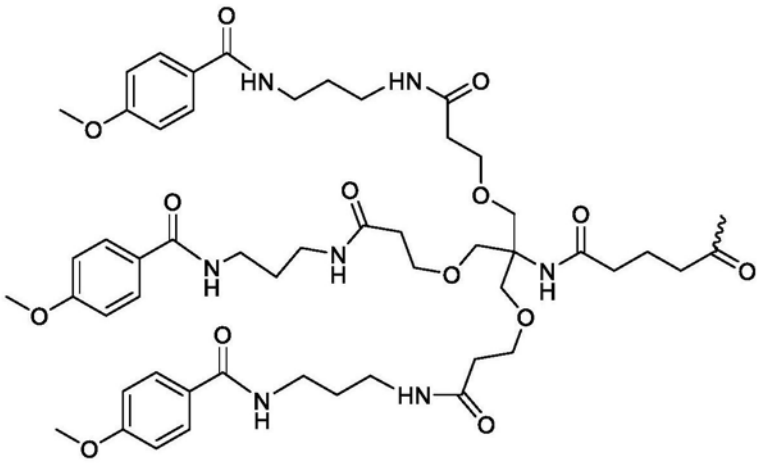
[3284] Mod073： 

[3285] Mod074： 

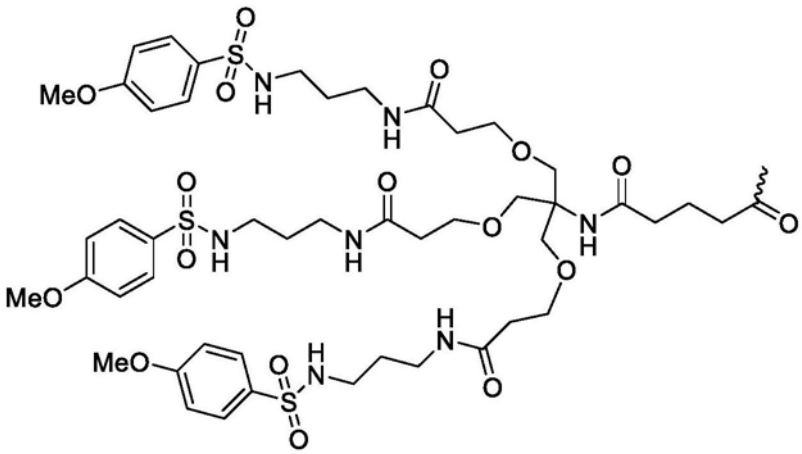
[3286] Mod075： 

[3287] Mod076： 

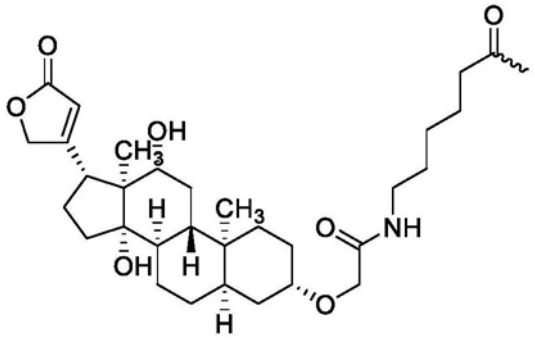
[3288] Mod077：



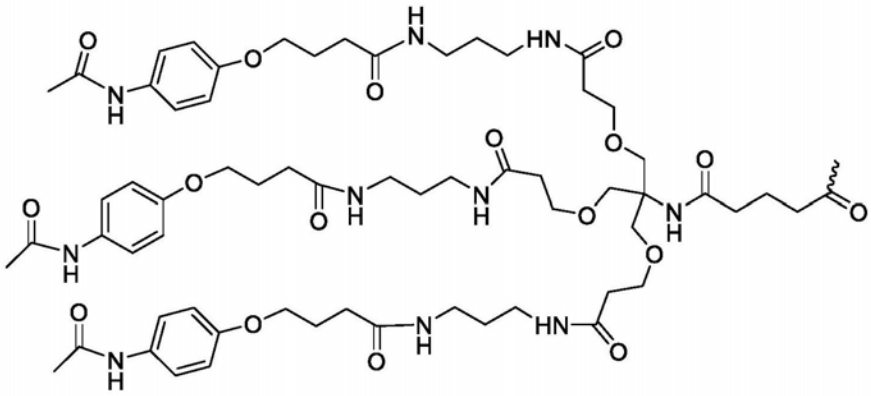
[3289] Mod084：



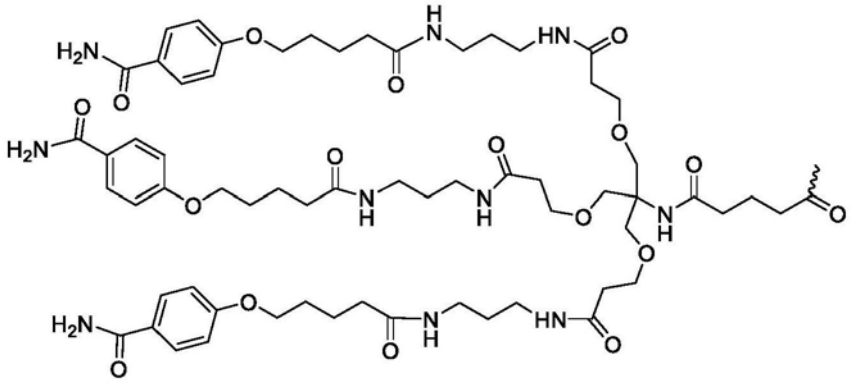
[3290] Mod085：



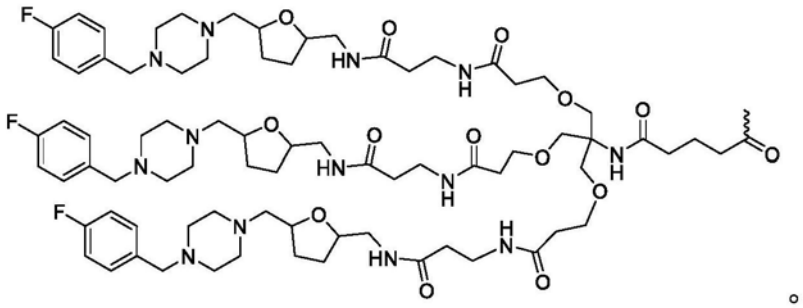
[3291] Mod087：



Mod088：



[3292] 或Mod089：



[3293] 在5′-末端包含GalNAc部分的单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-3246和WV-3249。

[3294] 在5′-末端结构中包含GalNAc部分的单链RNAi剂的非限制性实例(其中GalNAc部分为Mod001)包括：WV-3246和WV-3249。在一些实施方案中，Mod001被称为三天线GalNAc。

[3295] 在倒数第二位置包含GalNAc部分的单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-3068、WV-3069、WV-3243、WV-3245、WV-3248、WV-3532、WV-6035、WV-6036、WV-6037、WV-6038、WV-6039、WV-6040、WV-6041、WV-6042、WV-6205、WV-6206、WV-6214、WV-6215、WV-7302、WV-7303、WV-7490、WV-7491、WV-7492、WV-7493、WV-7494、WV-7495、WV-7496和WV-7497。

[3296] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端和/或任何5′核苷和/或任何5′核苷酸部分。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何5′-末端和/或任何5′核苷和/或任何5′核苷酸部分与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3297] 寡核苷酸的5′核苷或5′核苷酸

[3298] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指

导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何5′核苷或5′核苷酸。

[3299] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′核苷(例如，在N1中)，例如在5′-末端的核苷，可以是本领域已知的任何核苷、修饰的核苷或通用核苷。

[3300] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′核苷酸(例如，在N1中)，例如在5′-末端的核苷，可以包含碱基处的2′修饰。

[3301] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核苷可以包含2′-脱氧(DNA)、2′-F、2′-OMe或2′-MOE、或倒置的核苷或核苷酸。

[3302] 其中ssRNAi剂的5′-末端的核苷是2′-脱氧(DNA)的ssRNAi剂格式的非限制性实例包括：图1的格式1-5、16-18、22-29、32-78、84-93、97和103-107。

[3303] 其中ssRNAi剂的5′-末端的核苷为2′-F的ssRNAi剂格式的非限制性实例包括：图1的格式11-15、19、79-83和98-100。

[3304] 其中ssRNAi剂的5′-末端的核苷为2′-OMe的ssRNAi剂格式的非限制性实例包括：图1的格式6-10、20-21、30-31、94-96和101-102。

[3305] 在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核碱基是T。在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核碱基是U。在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核碱基是A。在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核碱基是G。在一些实施方案中，单链RNAi剂的5′-末端(例如，在N1中)的核碱基是C。

[3306] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂具有5′错配，其中单链RNAi剂的5′-末端(位置N1)的核碱基与靶转录物的对应位置具有错配。如本领域中已报道的，有效的双链siRNA不需要5′核苷酸部分与靶转录物的对应位置之间的互补性。本文所述的各种示例性单链RNAi剂也具有5′错配，并且仍然能够指导RNA干扰。已构建了有效ssRNAi剂，其在5′位置(N1)与靶mRNA序列具有错配。已经构建了有效ssRNAi剂，其在5′位置(N1)与靶mRNA序列具有错配并且ssRNAi的N1位置是T。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂在N1具有5′错配，其中N1中的核碱基是T。

[3307] 在一些实施方案中，在5′位置(N1)处的核苷是LNA。

[3308] 在一些实施方案中，在5′位置(N1)处的核苷是5′-H(脱氧)。已经构建了有效ssRNAi剂，其中在5′位置(N1)处的核苷是5′-H(脱氧)。参见例如，WV-4010、WV-4270、WV-4011、WV-4271、WV-4012、WV-4272、WV-4013和WV-4273。在一些实施方案中，在5′位置处的核苷是脱氧T、A、G或C。在一些实施方案中，在5′位置处的核苷是脱氧T。参见例如，WV-3068、WV-2818、WV-2817、WV-3021等。在一些实施方案中，在5′位置处的核苷是脱氧A。参见例如，WV-2721和WV-2720，表26和34。

[3309] 在一些实施方案中，在5′位置(N1)处的核苷是2′-F。已经构建了有效ssRNAi剂，其中在5′位置(N1)处的核苷是2′-F。在一些实施方案中，在5′位置(N1)处的核苷是2′-FA。参

见例如,WV-1275、WV-1277、WV-1829、WV-1830,表12。在一些实施方案中,在5′位置(N1)处的核苷是2′-F G。参见例如,WV-5300,表37。

[3310] 在一些实施方案中,在5′位置(N1)处的核苷是2′-OMe。已经构建了有效ssRNAi剂,其中在5′位置(N1)处的核苷是2′-OMe。参见例如,WV-2112、WV-2113、WV-2146、WV-2147、WV-2148和WV-2149。在一些实施方案中,在5′位置(N1)处的核苷是2′-OMeU。参见例如,WV-2110,表13、15和20等等;WV-1308,表17和18;WV-2712、WV-2713、WV-2714、WV-2715,表20;WV-2111,表21;VW-2156和WV-2157,表24;WV-2154和WV-2155,表23;以及WV-2386,表27。在一些实施方案中,在5′位置(N1)处的核苷是2′-OMe A。参见例如,WV-1828和WV-1831,表12和30。在一些实施方案中,在5′位置(N1)处的核苷是2′-OMeC。参见例如,WV-2477,表39。

[3311] 包括单链RNAi剂的寡核苷酸的种子区域

[3312] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何种子区域或者其部分或结构元件。

[3313] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂的种子区域是RNAi剂的一部分,其在RNAi剂与转录物靶标的结合中特别重要。Lim等2005 Nature 433:769-773。据报道,在许多情况下,高RNAi活性需要RNAi剂反义链的种子区域与mRNA靶标之间完全互补。例如,据报道,种子区域中位置6处的单一错配消除了双链RNAi活性;Lim等2005 Nature 433:769-773。相反,据报道,dsRNAi反义链更易于在种子区域外部错配,例如在5′位置处、在种子后区域中和3′-末端二核苷酸中错配。

[3314] 在一些实施方案中,单链RNAi剂的结构的种子区域表示为:N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7。在一些实施方案中,单链RNAi剂的结构的种子区域包含的结构表示为:N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7。在一些实施方案中,单链RNAi剂的结构的种子区域包含的结构表示为:N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-。

[3315] 据报道在一些双链siRNA中,在反义链(和有义链的相应部分)中,种子区域可以被DNA替代,而链的其余部分是RNA。Yamato等2011 Cancer Gene Ther.18:587-597。

[3316] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少1个N是2′-修饰(例如,其中N是N2至N8中的任一个)的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少2个N是2′-修饰的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少3个N是2′-修饰的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少4个N是2′-修饰的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少5个N是2′-修饰的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少6个N是2′-修饰的种子区域。

[3317] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少1个N是2′-脱氧(例如,其中N是N2至N8中的任一个)的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少2个N是2′-脱氧的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少3个N是2′-脱氧的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少4个N是2′-脱氧的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少5个N是2′-脱氧的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少6个N是2′-脱氧的种子区域。

[3318] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少1个N是2′-F(例如,其中N是N2至N8中的任一个)的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少2个N是2′-F的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少3个N是2′-F的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少4个N是2′-F的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少5个N是2′-F的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少6个N是2′-F的种子区域。

[3319] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少1个N是2′-OMe(例如,其中N是N2至N8中的任一个)的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少2个N是2′-OMe的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少3个N是2′-OMe的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少4个N是2′-OMe的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少5个N是2′-OMe的种子区域。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含其中至少6个N是2′-OMe的种子区域。

[3320] 在一些实施方案中,种子区域中的每个核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7541和WV-7544,表46M和N。

[3321] 在一些实施方案中,种子区域中的每个核苷酸是2′-OMe,并且种子后区域中的每个核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7541和WV-7544,表46M和N。

[3322] 在一些实施方案中,种子区域中的一个核苷酸是2′-F,而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7540和WV-7543,表46M和N。

[3323] 在一些实施方案中,种子区域中的一个核苷酸是2′-F,而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe,并且种子后区域中的一个核苷酸是2′-F,而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7540和WV-7543,表46M和N。

[3324] 在一些实施方案中,在位置2处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F,而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe,并且种子后区域中的一个核苷酸是2′-F,而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7540和WV-7543,表46M和N。

[3325] 在一些实施方案中,在位置2处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F,而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe,并且位置14处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F,而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是:WV-7540和WV-7543,表46M和N。

[3326] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中任何数量的N都可以是2′-脱氧、2′-F、2′-OMe和/或2′-OH,并且/或者在糖的2′位置处具有任何其他修饰。

[3327] 表1A、附图和本文其他地方提供了单链RNAi剂的种子区域的各种非限制性实例。种子区域的非限制性实例包括以下那些:其中,在N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7中:PX2至PX7的全部6个都是磷酸二酯;PX2至PX7中的3个是磷酸二酯;PX2至PX7中的3个是硫代磷酸酯;PX2至PX7中的0个是硫代磷酸酯。附图示出,包含种子区域的这些各种结构的针对各种靶标的各种序列的有效单链RNAi剂可以介导RNAi干扰。

[3328] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7,其中:N2、N4和N6是2′-OMe;并且N3、N5和N7是2′-F。参见例如,格式1、2和7,图1;WV-1275和WV-1277,表12;以及WV-1307,表17。

[3329] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-F；并且N3、N5和N7是2′-OMe。参见例如，图1的格式3、6和8-14；以及本文公开的许多单链RNAi剂。

[3330] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：P2、P4和P6是硫代磷酸酯；并且P3、P5和P7是磷酸二酯。参见例如，图1的格式3-14；以及本文公开的许多单链RNAi剂。

[3331] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：P2、P4和P6是磷酸二酯；并且P3、P5和P7是硫代磷酸酯。参见例如，格式1，图1；WV-5300和WV-5301，表37和36；WV-1275，表12；以及WV-2716、WV-2717、WV-2718和WV-2719，表19。

[3332] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-OMe；并且N3、N5和N7是2′-F；并且P2、P4和P6是硫代磷酸酯；并且P3、P5和P7是磷酸二酯。

[3333] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：PX2至PX7各自是磷酸二酯。参见例如，格式1，图1；以及WV-1277，表12。

[3334] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：PX2至PX7各自是磷酸二酯。

[3335] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-OMe；并且N3、N5和N7是2′-F；并且P2、P4和P6是磷酸二酯；并且P3、P5和P7是硫代磷酸酯。

[3336] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-F；并且N3、N5和N7是2′-OMe；并且P2、P4和P6是硫代磷酸酯；并且P3、P5和P7是磷酸二酯。

[3337] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-F；并且N3、N5和N7是2′-OMe；并且P2、P4和P6是磷酸二酯；并且P3、P5和P7是硫代磷酸酯。

[3338] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-OMe；并且N3、N5和N7是2′-F；并且P2至P7各自是磷酸二酯。

[3339] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中：N2、N4和N6是2′-F；并且N3、N5和N7是2′-OMe；并且P2至P7各自是二硫代磷酸酯。

[3340] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7，其中N2至N7中的任何1、2、3、4、5、6或7个独立地是2′-脱氧。

[3341] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸独立

地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸独立地是2′-F。

[3342] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是2′-OMe。

[3343] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是2′-MOE。

[3344] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是2′-脱氧。

[3345] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个

非连续核苷酸独立地是2′-F。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-F。

[3346] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-OMe。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-OMe。

[3347] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-MOE。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-MOE。

[3348] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸独立地是2′-脱氧。

[3349] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个核苷酸独立地是2′-脱氧。在一些实施方案中,种子区域是或包含:-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-。具有这种结构的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2716、WV-2717、WV-2718和WV-2719,表19。

[3350] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸间键联独立地是PO(磷酸二酯)。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是PO。

[3351] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸间键联独立地是PS(硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子

区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是PS。

[3352] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸间键联独立地是Sp(呈Sp构型的硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是Sp。

[3353] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个核苷酸间键联独立地是Rp(呈Rp构型的硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何5个或更多个核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何6个或更多个核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中N2至N7中的7个独立地是Rp。

[3354] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PO。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PO。

[3355] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Sp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Sp。

[3356] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi

剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Rp。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是Rp。

[3357] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何一个或多个非连续核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何2个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何3个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PS。在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域中的任何4个或更多个非连续核苷酸间键联独立地是PS。

[3358] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括图1所示的任何单链RNAi格式的种子区域中的核苷酸的2′修饰样式。

[3359] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fmfmfm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3360] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fmfmfmf,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3361] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfmf,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3362] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fmfmf,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3363] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfmf,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1275,表12;WV-1277,表12;WV-1307,表17;WV-2656,表31;WV-2657,表31;以及WV-2658,表31。

[3364] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1275,表12;WV-1277,表12;WV-1307,表17;WV-2656,表31;WV-2657,表31;以及WV-2658,表

31。

[3365] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfmfm，其中f是2′-F，并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1275，表12;WV-1277，表12;WV-1307，表17;WV-2656，表31;WV-2657，表31;以及WV-2658，表31。

[3366] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:fmfmf，其中f是2′-F，并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1275，表12;WV-1277，表12;WV-1307，表17;WV-2656，表31;WV-2657，表31;以及WV-2658，表31。

[3367] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfmfm，其中f是2′-F，并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1275，表12;WV-1277，表12;WV-1307，表17;WV-2656，表31;WV-2657，表31;以及WV-2658，表31。

[3368] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfmf，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6427，表39。

[3369] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfmfm，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6427，表39。

[3370] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfm，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6427，表39。

[3371] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMf，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6427，表39。

[3372] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfMf，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6428，表39。

[3373] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfMfm，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6428，表39。

[3374] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfM，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6428，表39。

[3375] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfMf，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6426，表39。

[3376] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含种子区域，其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfMfM，其中f是2′-F，m是2′-OMe，并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实

例包括:WV-6426,表39。

[3377] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfMfM,其中f是2′-F,m是2′-OMe,并且M是2′-MOE。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6426,表39。

[3378] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fdfdfd,其中d是2′-脱氧,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2716,表19;WV-2717,表19;WV-2718,表19;以及WV-2719,表19。

[3379] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fdfdfdf,其中d是2′-脱氧,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2716,表19;WV-2717,表19;WV-2718,表19;以及WV-2719,表19。

[3380] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:dfdfdf,其中d是2′-脱氧,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2716,表19;WV-2717,表19;WV-2718,表19;以及WV-2719,表19。

[3381] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fdfdf,其中d是2′-脱氧,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2716,表19;WV-2717,表19;WV-2718,表19;以及WV-2719,表19。

[3382] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:ffmmmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3383] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:fmmmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3384] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:ffmmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3385] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:ffmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3386] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:ffmmmmmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3387] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:ffmmmmm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3388] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mmmm,其中m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3389] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mmmmm,其中m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3390] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样

式包括:mmmmmm,其中m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1829,表12。

[3391] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸的2′修饰样式包括:mfmfm,其中f是2′-F,并且m是2′-OMe。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3392] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括图1所示的任何单链RNAi格式的种子区域中的核苷酸间键联样式。

[3393] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XOXOXO,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3394] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XOXOXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3395] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OXOXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3396] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XOXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2112,表2;WV-2113,表3;WV-2146,表3;WV-2147,表3;WV-2148,表3;WV-2149,表3;WV-4012,表4C;WV-4013,表4C;WV-4010,表5;WV-4270,表5;WV-3755,表6;以及本文公开的更多寡核苷酸。

[3397] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OXOXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-5300,表37;和WV-5301,表36。

[3398] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OXOXOXO,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-5300,表37;和WV-5301,表36。

[3399] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OXOXO,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-5300,表37;和WV-5301,表36。

[3400] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:

WV-5300,表37;和WV-5301,表36。

[3401] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XXOXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2655,表31。

[3402] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XXOXOXO,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2655,表31。

[3403] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XXOXO,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2655,表31。

[3404] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:XXOX,其中X是硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2655,表31。

[3405] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OOOOOO,其中O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3406] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OOOOO,其中O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3407] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OOOO,其中O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3408] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSOSO,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6763,表39。

[3409] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSOSOS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6763,表39。

[3410] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:OSOSOS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6763,表39。

[3411] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域包含呈Sp构型的硫代磷酸酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6764,表39。

[3412] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中所述种子区域包含呈Sp构型的硫代磷酸酯和磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6764,表39。

[3413] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSOS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6763,表38;和WV-6763,表39。

[3414] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSSSS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限

制性实例包括:WV-6764,表39。

[3415] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSSS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6764,表39。

[3416] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括:SOSS,其中S是呈Sp构型的硫代磷酸酯,并且O是磷酸二酯。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-6764,表39。

[3417] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括图1所示的第一单链RNAi格式的种子区域中核苷酸间键联样式;并且核苷酸的2′修饰样式包括图1所示的第二单链RNAi格式的种子区域中的核苷酸的2′修饰样式。

[3418] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含种子区域,其中核苷酸间键联样式包括图1所示的第一单链RNAi格式的种子区域中核苷酸间键联样式;并且核苷酸的2′修饰样式包括图1所示的第一单链RNAi格式的种子区域中的核苷酸的2′修饰样式。

[3419] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何种子区域或者其部分或结构元件。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何种子区域或者其部分或结构元件与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等;种子后区域;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;长度;GC含量;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3420] 包括单链RNAi剂的寡核苷酸的种子后区域

[3421] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何种子后区域或者其部分或结构元件。

[3422] 在所提供的单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域(种子区域与3′-末端二核苷酸或3′-末端帽之间的区域)表示为:-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-。

[3423] 在一些实施方案中,mz、nz和pz各自是0至10的整数。

[3424] 在一些实施方案中,mz、nz和pz各自是0至10的整数,并且mz+nz+pz的总和是8至20的整数。

[3425] 在一些实施方案中,N1至N27各自独立地表示核苷酸。在一些实施方案中,PX1至PX27各自独立地表示核苷酸间键联。在一些实施方案中,如果mz至wz中的任一个是至少2,则N18至N25中的每一个和PX18至PX25中的每一个可以相同或不同。作为非限制性实例,在一些实施方案中,如果mz＞2,则每个N18可以是相同或不同的核苷酸。作为非限制性实例,

在一些实施方案中，如果mz＞2，则每个PX18可以是相同或不同的核苷酸间键联。

[3426] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少1个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少2个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少3个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少4个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少5个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少6个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少7个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少8个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少9个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少10个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少11个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少12个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少13个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少14个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少15个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少16个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少17个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少18个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少19个2′-修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含20个2′-修饰的核苷酸序列。

[3427] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少1个2′-F修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少2至20个2′-F修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个2′-F修饰的核苷酸序列。

[3428] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少1个2′-OMe修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少2至20个2′-OMe修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个2′-OMe修饰的核苷酸序列。

[3429] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含总计至少1个2′-OMe和/或2′-F修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含总计至少2至20个2′-OMe和/或2′-F修饰的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含总计至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个2′-OMe和/或2′-F修饰的核苷酸序列。

[3430] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：具有2′-F和2′-OMe或2′-OMe和2′-F修饰的至少2至10个连续的核苷酸对。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：具有2′-F和2′-OMe或2′-OMe和2′-F修饰的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续的核苷酸对。

[3431] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe、2′-F、2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括fmfmfmfmfm。

[3432] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含交替的2′-修饰样式，其中所述样式包括mfmf、mfmfmf、mfmfmfmf、mfmfmfmfmf、mfmfmfmfmf、mfmfmfmfmfmf、mfmfmfmfmfmfmf、mfmfmfmfmfmfmfmf、mfmfmfmfmfmfmfmfmf，其中m是2′-OMe，并且f是2′-F。

[3433] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少1个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少2个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少3个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含至少4个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-

PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少5个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少6个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少7个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少8个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少9个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少10个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少11个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少12个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少13个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少14个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少15个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少16个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-

N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少17个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少18个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少19个2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含20个2′-脱氧的核苷酸序列。

[3434] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少1个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少2个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少3个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少4个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少5个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少6个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少7个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-

PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少8个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少9个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少10个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少11个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少12个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少13个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少14个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少15个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少16个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少17个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少18个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:包含至少19个连续的2′-脱氧的核苷酸序

列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：包含20个连续的2′-脱氧的核苷酸序列。

[3435] 其中-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含1个2′-脱氧的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2417;WV-2151,表29;以及WV-2155,表23。

[3436] 其中-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含5个2′-脱氧的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2718,表19。

[3437] 其中-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含6个2′-脱氧的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2719和WV-2716,表19。

[3438] 其中-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含7个2′-脱氧的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2717,表19。

[3439] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处。

[3440] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处，其中所述2′-脱氧可以进一步被修饰以包含接头。

[3441] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处，其中所述2′-脱氧可以进一步被修饰以包含具有游离氨基的接头。

[3442] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处，其中所述2′-脱氧可以进一步被修饰以包含接头和附加的化学部分。

[3443] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处，其中所述2′-脱氧可以进一步被修饰以包含接头和附加的化学部分，所述附加的化学部分是GalNAc部分。

[3444] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处，其中所述2′-脱氧可以进一步被修饰以包含接头和附加的化学部分，所述接头是AMC6，所述附加的化学部分是GalNAc部分。

[3445] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含至少1个2′-脱氧，其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处的单链RNAi剂的非限制性实例包括：WV-2716、WV-2717、WV-2718和WV-2719，表19；WV-2111，表21；WV-2155，表23；WV-2111、WV-2156和WV-2157，表24；WV-3069，表25；以及本文公开的各种其他寡核苷酸。

[3446] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少9个连续的2′-脱氧。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少10个连续的2′-脱氧。这些单链RNAi剂的非限制性实例包括WV-2111，表24；WV-2113，表3；WV-2114，表29；WV-2146、WV-2147、WV-2148、WV-2149，表3；WV-2152和WV-2153，表29；WV-2156和WV-2157，表24；WV-2819；WV-3069，表25。

[3447] 在一些实施方案中，种子区域中的每个核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7541和WV-7544，表46M和N。

[3448] 在一些实施方案中，种子区域中的每个核苷酸是2′-OMe，并且种子后区域中的每个核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7541和WV-7544，表46M和N。

[3449] 在一些实施方案中，种子区域中的一个核苷酸是2′-F，而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7540和WV-7543，表46M和N。

[3450] 在一些实施方案中，种子区域中的一个核苷酸是2′-F，而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe，并且种子后区域中的一个核苷酸是2′-F，而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7540和WV-7543，表46M和N。

[3451] 在一些实施方案中，在位置2处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F，而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe，并且种子后区域中的一个核苷酸是2′-F，而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7540和WV-7543，表46M和N。

[3452] 在一些实施方案中，在位置2处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F，而种子区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe，并且位置14处(从5′-末端开始计数)的核苷酸是2′-F，而种子后区域中的每个其他核苷酸是2′-OMe。这种寡核苷酸的非限制性实例是：WV-7540和WV-7543，表46M和N。

[3453] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开建议，在至少一些情况下，减少2′-F核苷酸的数目(例如，用2′-OMe、2′-脱氧或任何其他不是2′-F的核苷酸替代它们)可以允许体外效能，并允许或增加稳定性，同时减少与2′-F相关的潜在毒性。

[3454] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少2个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少3个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少4个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少5个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少6个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少7个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少8个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少9个连续的核苷酸间键联对，其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-

(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:10个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含二硫代磷酸酯和磷酸二酯。

[3455] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少2个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少3个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少4个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少5个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少6个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少7个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少8个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少9个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:10个连续的核苷酸间键联对,其中每对包含磷酸二酯和硫代磷酸酯。

[3456] 在一些实施方案中,种子后区域包含至少1、2、3、4、56、7、8或9个硫代磷酸酯和/或至少1、2、3、4、56、7、8或9个磷酸二酯核苷酸间键联。

[3457] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-

PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少2个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少3个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少4个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少5个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少6个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少7个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少8个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少9个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:10个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:二硫代磷酸酯和磷酸二酯。

[3458] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-

(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少3个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少4个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少5个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少6个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少7个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少8个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少9个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:10个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少11个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少12个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-

PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少13个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少14个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少15个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少16个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少17个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少18个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少19个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:20个连续的核苷酸间键联,每个键联都是硫代磷酸酯。

[3459] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域,例如-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少2个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2714和WV-2715,表20。

[3460] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少3个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2717、WV-2718和WV-2719,表19;

[3461] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-

(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少4个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2712和WV-2713,表20。

[3462] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少5个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式4、5和6,图1;WV-3068,表13和25;WV-3245、WV-3248、WV-3249和WV-3532;WV-1828、WV-2819、WV-1830和WV-1831,表12。

[3463] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少6个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式2、3、7、8、9、12和13,图1;WV-5288、WV-5289、WV-5292、WV-5293、WV-5296、WV-5297、WV-5300、WV-5301,表37和36;WV-1277和WV-1828,表12;WV-2110;WV-3068,表13和25;WV-2817、WV-2818、WV-2720、WV-2721和WV-3021,表35;WV-2817和WV-3021,表13、16;WV-2112,表3;以及本文公开的各种其他单链RNAi剂。

[3464] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少8个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-5290、WV-5291、WV-5294、WV-5295、WV-5298和WV-5299,表37和38。

[3465] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少10个连续的硫代磷酸酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2111,表21;WV-2111、WV-2156和WV-2157,表24;WV-3069,表25;WV-2819;WV-2114、WV-2152和WV-2153,表29;以及本文公开的各种其他单链RNAi剂。

[3466] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少3个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少4个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些

实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少5个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少6个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少7个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少8个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少9个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：10个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少11个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少12个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少13个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少14个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含：至少15个连续的核苷酸间键联，每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中，-N8-PX8-

N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少16个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少17个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少18个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少19个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:20个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。

[3467] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少2个连续的磷酸二酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式4、5和6,图1;以及WV-1829、WV-1830、WV-1831,表12。

[3468] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少3个连续的磷酸二酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式4、5和6,图1;WV-1829、WV-1830、WV-1831,表12;以及WV-2718和WV-2719,表19。

[3469] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少4个连续的磷酸二酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式10、11和14,图1;以及WV-4054,表61和66。

[3470] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-包含:至少6个连续的磷酸二酯。这种所提供的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式2,图1;WV-1277,表12;以及WV-4098,表61和68。

[3471] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-

PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少2个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少3个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少4个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少5个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少6个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少7个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少8个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)$_{mz}$-(N19-PX19)$_{nz}$-(N20-PX20)$_{pz}$-(N21-PX21)$_{rz}$-(N22-PX22)$_{sz}$-(N23-PX23)$_{tz}$-(N24-PX24)$_{vz}$-(N25-PX25)$_{wz}$-以5′至3′的顺序包含:至少9个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域以5′至3′的顺序包含:10个连续的核苷酸间键联对,其中每对以5′至3′的顺序包含:磷酸二酯和硫代磷酸酯。

[3472] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少3个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少4个连续的核苷酸间键,每个键

联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少5个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少6个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少3个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少4个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少5个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少6个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。

[3473] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少3个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少4个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少5个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少6个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少3个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少4个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少5个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:一组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和至少两组,每组至少6个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。

[3474] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含一组或多组连续的硫代磷酸酯和/或一组或多组连续的磷酸二酯。

[3475] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少3个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至

少4个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少5个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少6个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少2个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少3个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少4个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少5个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域包含:至少两组,每组至少2个连续的核苷酸间键,每个键联都是硫代磷酸酯;和一组至少6个连续的核苷酸间键联,每个键联都是磷酸二酯。

[3476] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:mfmfmfmfmfmfm、mfmfmfmfmfm、mfmfmfmfm、mfmfmfm、mfmfm、mfm、fmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfm、fmfmfmfm、fmfmfm和fmfm,其中m是2′-OMe,并且f是2′-F。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-4270,表5A;WV-2112,表2;WV-2146,表3;以及本文公开的许多其他寡核苷酸。

[3477] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:dddfdfdfdfdfd、dddfdfdfdfd、dddfdfdfd、dddfdfd和dddfd,其中d是2′-脱氧,并且f是2′-F。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2717,表19。

[3478] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:dfdfdfdfdfdfd、fdfdfdfdfdfd和fdfdfdfdfd。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2716,表19。

[3479] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:fdfdfdfd、fdfdfd和fdfd。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2716、WV-2718和WV-2719,表19。

[3480] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XOXOXOXOOOO、OXOXOXOOOO、XOXOXOXOOO、XOXOXOXOO、XOXOXOOOO、OXOXOXOO、XOXOXOOO、OXOXOOOO、OXOXOOO和XOXOOO,其中O是磷酸二酯,并且X是立体无规的硫代磷酸酯。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-4275,表4;WV-4271,表4;以及本文公开的许多其他寡核苷酸。

[3481] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有0000000样式的核苷酸间键联的跨度。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3482] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:000000、00000、0000和000。这些类型的寡核苷酸的非

限制性实例包括:WV-1277,表12;WV-6434,表38;WV-6438,表38。

[3483] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OOOOOOOXXXXXX、OOOOOOOXXXXX、OOOOOOOXXXX、OOOOOOOXXX、OOOOOOOXX、OOOOOOOX、OOOOOOXXXXXX、OOOOOXXXXXX、OOOOXXXXXX、OOOXXXXXX、OOXXXXXX、OXXXXXX、OOOOOOX、OOOOOX、OOOOX和OOOX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3484] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OOOOOOOXXXXX、OOOOOOOXXXX、OOOOOOOXXX、OOOOOOXXXXX、OOOOOOXXXX、OOOOOXXXXX、OOOOOXXXX、OOOOOXXX、OOOOXXXX、OOOOXXX、OOOXXXXX、OOOXXXX和OOOXXX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-1277,表12。

[3485] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含至少一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含至少一个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含至少一个手性控制的核苷酸间键联,其是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含至少一个手性控制的核苷酸间键联,其是呈Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含至少一个手性控制的核苷酸间键联,其是呈Rp构型的硫代磷酸酯。

[3486] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OSSSOSSSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSS、OSSSOSSSSSS、OSSSOSSSSS、OSSSOSSSS、OSSSOSSS、OSSSOSS、OSSSOS和OSSSO,其中O是磷酸二酯,并且S是呈Sp构型的硫代磷酸酯。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-6431,表44B。

[3487] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OSOSOSOSSSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSS、OSOSOSOSSSSSS、OSOSOSOSSSSS、OSOSOSOSSSS、OSOSOSOSSS和OSOSOSOSS。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-6765,表39;WV-6763,表44B。

[3488] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:SOSOSOSSSSSSSS、OSOSOSSSSSSSS、SOSOSSSSSSSS、OSOSSSSSSSS、SOSSSSSSSS和OSSSSSSSS。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-6765,表39;WV-6763,表44B。

[3489] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:SOSOSOSSSSSSSS、SOSOSOSSSSSSS、SOSOSOSSSSSS、SOSOSOSSSSS、SOSOSOSSSS、SOSOSOSSS、SSSSSSSS、SSSSSSS、SSSSSS、SSSSS、SSSS、SSS和SS。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-6765,表39;WV-6764,表39;WV-7465,表69A。

[3490] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OSSSSSO、OSSSSS、OSSSS、SSSSSO、SSSSO和SSSO。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-7467,表68;WV-6764,表39;WV-7466,表69A。

[3491] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:SOSOSOSOSOOOOOOS、SOSOSOSOSOOOOOO、

SOSOSOSOSOOOOO、SOSOSOSOSOOOO、SOSOSOSOSOOO和SOSOSOSOSOO。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-7464,表68。

[3492] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OSOSOSOSOOOOOOS、SOSOSOSOOOOOOS、OSOSOSOOOOOOS、SOSOSOOOOOOS、OSOSOOOOOOS、SOSOOOOOOS和OSOOOOOOS。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-7464,表68。

[3493] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XOOOXOOXXXXX、XOOOXOOXXXX、XOOOXOOXXX、XOOOXOOXX、XOOOXOOX、XOOOXOO、OOOXOOXXXXX、OOXOOXXXXX、OXOOXXXXX、XOOXXXXX和OOXXXXX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-1831,表12;WV-1830,表12;WV-1829,表12。

[3494] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XOXOXOXXXXXX、XOXOXOXXXXX、XOXOXOXXXX、XOXOXOXXX、XOXOXOXX、XOXOXOX、OXOXOXXXXXX、XOXOXXXXXX、OXOXXXXXX、XOXXXXXX和OXXXXXX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2110,表15;WV-2818、WV-2817、WV-2821、WV-2720、WV-2110、WV-3021,表16。

[3495] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XXXOOOXOXOXXX、XXXOOOXOXOXX、XXXOOOXOXOX、XXXOOOXOXO、XXXOOOXOX、XXXOOOXO、XXOOOXOXOXXX、XOOOXOXOXXX、OOOXOXOXXX、OOXOXOXXX、OXOXOXXX、XOXOXXX、XXOOOXOXOXX、XXOOOXOXOX、XOOOXOXOXX和XOOOXOXOX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2719,表19。

[3496] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XOOOXOXO、XOOOXOX、XOOOXO、OOOXOXO、OOOXOX和OOOXO。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2719,表19;WV-2718,表19。

[3497] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:XOXOOOXOXOXXX、XOXOOOXOXOXX、XOXOOOXOXOX、XOXOOOXOXO、XOXOOOXOX、XOXOOOXO、XOXOOOX、OXOOOXOXOXXX、XOOOXOXOXXX、OOOXOXOXXX、OOXOXOXXX、OXOXOXXX、OXOOOXOXOXX、OXOOOXOXOX、XOOOXOXOXX和XOOOXOXOX。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:WV-2718,表19。

[3498] 在一些实施方案中,单链RNAi剂包含种子后区域,所述种子后区域包含具有以下任一种样式的核苷酸间键联的跨度:OOOOOOS、OOOOOSO、OOOOSOO、OOOSOOO、OOSOOOO、OSOOOOO和SOOOOOO。这些类型的寡核苷酸的非限制性实例包括:格式50至64。

[3499] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火的种子区域;和(b)包含2′-脱氧区域的种子后区域,其中所述杂交寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,其中所述2′-脱氧区域包含至少5个连续的2′-脱氧。在一些实施方案中,2′-脱氧可以是DNA或修饰的核苷酸,例如具有2′-脱氧的修饰的核苷酸,其中所述DNA或修饰的核苷酸包含天然糖和/或天然碱基,和/或修饰的碱基和/或任何核苷酸间键联。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个核苷酸的连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是

2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[3500] 作为单链RNAi剂中的种子后区域的非限制性实例:格式2、7、8、9、12和13(其各自包含一组6个连续的磷酸二酯;和一组6个连续的二硫代磷酸酯),格式3(6个连续的二硫代磷酸酯),格式4、5和6以及WV-1829、WV-1830和WV-1831(3个连续的磷酸二酯;2个连续的磷酸二酯;和5个连续的二硫代磷酸酯),格式10和11(4个连续的磷酸二酯),图1;WV-3069(11个连续的硫代磷酸酯),表25;WV-3245、WV-3248、WV-3249和WV-3532(6个连续的硫代磷酸酯);WV-5290、WV-5291、WV-5294和WV-5295(8个连续的硫代磷酸酯),表36和37;以及本文公开的各种其他单链RNAi剂。

[3501] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,种子后区域在最3′位置(例如最3′N25)处包含错配。

[3502] 种子后区域在最3′位置(例如最3′N25)处包含错配的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2155,表23;以及WV-2157,表24。

[3503] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂可在以下一个或多个处包含错配:5′位置(N1)、3′-末端二核苷酸(N12和N13)中的一个或两个、以及位于种子区域与3′-末端区域之间的区域的最3′位置(例如最3′N25)。

[3504] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何种子后区域或者其部分或结构元件。

[3505] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何种子后区域或者其部分或结构元件。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何种子后区域或者其部分或结构元件与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等;种子区域;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;长度;GC含量;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3506] 包括单链RNAi剂的寡核苷酸的3′-末端区域

[3507] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领

域已知的任何3′-末端区域。

[3508] 在一些实施方案中，寡核苷酸的3′-末端区域使得寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[3509] 在一些实施方案中，RNAi剂的3′-末端区域使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。

[3510] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何3′-末端区域和/或3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽。在一些实施方案中，3′-末端区域可以包含GalNAc部分。在一些实施方案中，GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体、衍生物或修饰。

[3511] 在一些实施方案中，3′-末端区域和/或3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽执行两个功能：(a)降低寡核苷酸对核酸外切酶和/或核酸内切酶的敏感性；和(b)允许寡核苷酸的功能，其中所述功能是指导RNA干扰、指导RNA酶H介导的敲低或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。

[3512] 在一些实施方案中，所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸具有以下结构：

[3513] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-$(N18\text{-}PX18)_{mz}$-$(N19\text{-}PX19)_{nz}$-$(N20\text{-}PX20)_{pz}$-$(N21\text{-}PX21)_{rz}$-$(N22\text{-}PX22)_{sz}$-$(N23\text{-}PX23)_{tz}$-$(N24\text{-}PX24)_{vz}$-$(N25\text{-}PX25)_{wz}$-$(N26\text{-}PX26\text{-}N27\text{-}PX27)_{yz}$-$(CAP)_{zz}$-3′

[3514] 或其盐，

[3515] 其中-$(N26\text{-}PX26\text{-}N27\text{-}PX27)_{yz}$-是3′-末端二核苷酸，并且$(CAP)_{zz}$是3′-末端帽，

[3516] 并且其中或者yz＝1且zz＝0；或者yz＝0且zz＝1；或者yz＝1且zz＝1。

[3517] 因此，单链RNAi剂的3′-末端区域可以包含3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽。

[3518] 据报道，在哺乳动物细胞中，Dicer将双链RNA(dsRNA)加工成19-23个碱基对的siRNA，其包含一个双链区域，每条链终止于长度可以是1到4nt的单链3′突出端，但通常是3′-末端二核苷酸。Bernstein等2001 Nature 409:363；Elbashir等2001 Nature 411:494-498；Elbashir等2001EMBO J.20:6877。据报道，两个二核苷酸突出端不会有助于靶标特异性。然而，据报道它们确实有助于保护siRNA的末端免受核酸酶降解，并且有时还可以改善活性。Elbashir等2001 Nature 411:494-498；Elbashir等2001 EMBO J.20:6877-6888；以及Kraynack等2006 RNA 12:163-176。因此，据报道，对于3′-末端二核苷酸的功能性双链RNAi剂没有必要包含与靶基因序列互补的序列。

[3519] 据报道，在人工双链RNAi剂中，实验性地将3′单链二核苷酸突出端替代为各种部分，包括其他单链二核苷酸、核苷酸和3′-末端帽。据报道，一个21聚体的3′-末端二核苷酸经常被人工二核苷酸替代，例如UU、TT、dTdT、sdT、dTsdT、sdTsdT或sdTdT。据报道，用脱氧核糖核苷酸替代siRNA的每个末端上的多达四个核苷酸的耐受性良好，而用脱氧核糖核苷酸完全取代导致没有RNAi活性。国际PCT公布号WO 00/44914以及Beach等国际PCT公布号WO 01/68836初步报道，siRNA可以包括对磷酸糖主链或核苷的修饰，以包括氮或硫杂原子中的至少一个。Kreutzer等加拿大专利申请号2,359,180也报道，某些化学修饰用于dsRNA构建体以便抵消双链RNA依赖性蛋白激酶PKR的激活，特别是2′-氨基或2-O-甲基核苷酸以及含

有2′-O或4′-C亚甲基桥的核苷酸。另外的3′-末端核苷酸突出端包括dT(脱氧胸苷),2′-O、4′-C-亚乙基胸苷(eT)和2-羟乙基磷酸酯(hp)。其他人工3′突出端(3′-末端二核苷酸)包括序列AA、CC、GG和UG的二核苷酸。Elbashir等2001 EMBO J.20:6877-6888。在一些实施方案中,据报道3′-末端二核苷酸是AA。

[3520] 或者,据报道,在双链RNAi剂中,3′-末端二核苷酸中的一个或两个都可以缺失(而不是替代),留下包含两条19-nt链的功能性siRNA,形成19bp平末端双链体。据报道,在双链RNAi剂中缺失而不是替代3′-末端二核苷酸会使链的末端易受核酸酶的破坏;为了弥补这一点,可以添加人工3′-末端帽。据报道,3′-末端帽是非核苷酸的;它们不是核苷酸,因为它们不包含核苷酸的所有成分(磷酸酯、糖和碱基)。据报道,有时双链RNAi剂中的二核苷酸突出端可以在功能上被3′-末端帽替代,留下具有一个或两个3′-末端帽的平末端19-bp双链体,其可以保护分子免受核酸酶的破坏。一般而言,据报道3′-末端帽不能阻止RNAi剂介导的RNA干扰;许多3′-末端帽也具有添加的优势,诸如增加的RNAi活性和/或对核酸酶的稳定性。

[3521] 不希望受任何特定理论的束缚,本申请指出,据报道,在至少一些情况下,推理出先前描述的3′-末端帽与PAZ结构域相互作用。在一些实施方案中,据报道,3′-末端帽是PAZ配体。WO 2015/051366据报道,Dicer是RNA酶III酶,并且由六个可识别结构域组成。据报道,在N-末端或附近是约550aa的DExH盒RNA解旋酶结构域,紧随其后的是称为DUF283的保守的约100aa的结构域;仅DUF283结构域的C末端是PAZ(对于Piwi/Argonaute/Zwille)结构域,其识别单链二核苷酸突出端。Myers等2005.in RNA interference Technology,Appasani编,Cambridge University Press,Cambridge UK,第29-54页;Bernstein等2001 Nature 409:363-366;以及Schauer等2002 Trends Plant Sci.7:487-491;Lingel等2003Nature 426:465-469;Song等2003 Nature Struct.Biol.10:1026-1032;Yan等2003 Nature 426:468-474;Lingel等2004 Nature Struct.Mol.Biol.1 1:576-577;Ma等2004 Nature 429:318-322。据报道,Dicer中的PAZ结构域还可以结合RNA来定位催化结构域以进行切割。Zhang等2004 Cell 1 18:57-68。在一些实施方案中,3′-末端帽是与PAZ结构域相互作用的PAZ配体。

[3522] 在一些实施方案中,3′-末端帽可以允许两种功能:(1)允许RNA干扰;和(2)增加RNAi剂的活性持续时间和/或生物学半衰期,这可以例如通过增加与Dicer的PAZ结构域的结合来实现,和/或减少或防止RNAi剂的降解(例如,通过核酸酶,诸如血清或肠液中的那些核酸酶)。

[3523] 在本公开中:

[3524] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含3′-末端二核苷酸,其表示为:

[3525] $-(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$

[3526] 其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽。当yz=1时,存在3′-末端二核苷酸。

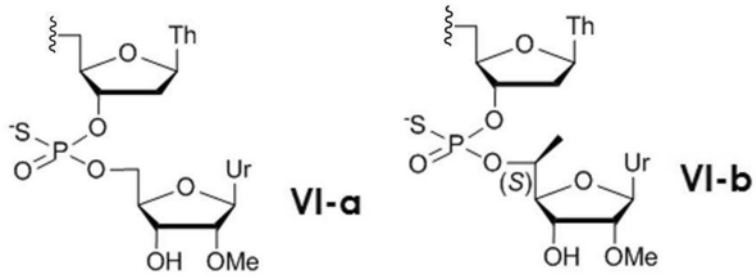
[3527] 表1A中列出的寡核苷酸中描述了各种3′-末端二核苷酸。

[3528] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,N26是2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中,N27是2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中,N26和N27各自是2′-OMe。这种单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式1至9和12,图1;以及本文公开的各种寡核苷酸。

[3529] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,N26是2′-脱氧。在单链RNAi剂的一些实施方案

中,N27是2′-OMe。在单链RNAi剂的一些实施方案中,N26是2′-脱氧并且N27是2′-OMe。这种单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式10、11、13和14,图1;以及本文公开的各种寡核苷酸。

[3530] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,(N26-PX26-N27-PX27)$_{yz}$由式VI-a或VI-b的结构表示:

[3531] 

[3532] 其中,yz=1,并且Th和Ur分别=核苷胸腺嘧啶或尿嘧啶,其中yz=1,并且PX27是-OH。

[3533] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1。倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-OMe,并且5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe。本文公开的具有这种结构的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式1至9和12,图1;WV-1275、WV-1277、WV-1828、WV-1829、WV-1830和WV-1831,表12;WV-2110、WV-2720、WV-2721,表13;以及本文公开的各种其他单链RNAi剂。

[3534] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧,并且5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe。本文公开的具有这种结构的单链RNAi剂的非限制性实例包括:格式10、11、13和14,图1;WV-3249;以及本文公开的各种其他单链RNAi剂。

[3535] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧,并且5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含接头。

[3536] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含接头。

[3537] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧,并且5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含与附加的化学部分缀合的接头。

[3538] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧T,并且5′核苷酸(例如N27)是2′-OMeU,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含与附加的化学部分缀合的接头。

[3539] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含与附加的化学部分缀合的接头,所述附加的化学部分选自:靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮和GalNAc部分。

[3540] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-

PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧,而5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含与附加的化学部分缀合的接头,所述附加的化学部分选自:靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮和GalNAc部分。

[3541] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含一对3′-末端核苷酸,例如(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且倒数第二个核苷酸(例如N26)是2′-脱氧T,而5′核苷酸(例如N27)是2′-OMe U,并且其中倒数第二个核苷酸(例如N26)包含与附加的化学部分缀合的接头,所述附加的化学部分选自:靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮和GalNAc部分。

[3542] 在一些实施方案中,所提供的单链RNAi剂包含3′-末端帽,其表示为:

[3543] $(CAP)_{zz}$

[3544] 其中所述RNAi剂不包含3′-末端二核苷酸。

[3545] 在一些实施方案中,3′-末端区域或3′-末端帽包含GN3或如以下中所述的任何其他合适的RNAi剂3′-末端区域化合物:例如Allerson等2005 J.Med.Chem.48:901-04;Lima等2012 Cell 150:883-894;Prakash等2015 Nucl.Acids Res.43:2993-3011;和/或Prakash等2016Bioorg.Med.Chem.Lett.26:26:2817-2820。

[3546] 文献中描述了各种3′-末端帽。

[3547] 通常,将3′-末端帽连接到3′-末端核苷酸间键联(例如,如果yz＝1,则是3′PX27)。3′-末端核苷酸间键联可选自:磷酸二酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯和本文所述的任何核苷酸间键联。

[3548] 所提供的单链RNAi剂的3′-末端帽可以选自例如本文所述的任何3′-末端帽。

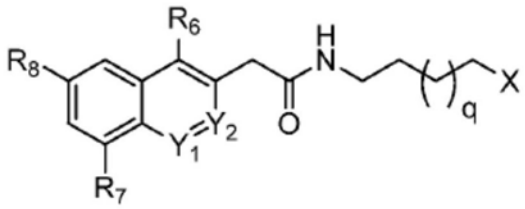
[3549] 在一些实施方案中,3′-末端帽选自:2′,3′-换装磷酸酯、C3(或C6、C7、C12)氨基接头、硫醇接头、羧基接头、非核苷酸间隔基(C3、C6、C9、C12、无碱基、三甘醇、六甘醇)、生物素和荧光素。

[3550] 在一些实施方案中,3′-末端帽是三甘醇、环己基、苯基、BP(联苯)、石胆(石脑油酸)、金刚烷、C3氨基、C7氨基、C3、C6、C8、C10、C12、C3pC6、X027、X038、X050、X051、X052、X058、X059、X060、X061、X062、X063、X064、X065、X066、X067、X068、X069、X097、X098、X109、X110、X111、X112、X113、X1009、X1010、X1011、X1012、X1013、X1015、X1016、X1017、X1018、X1019、X1020、X1021、X1022、X1024、X1025、X1026、X1027、X1028、X1047、X1048、X1049、X1062、X1063、X1064、二核糖醇、2′-甲氧基乙氧基核糖醇、或如例如WO 2015/051366中所述的核糖醇或者本文公开或本领域已知的任何3′-末端帽。

[3551] 在一些实施方案中,3′-末端帽具有-R′、-L-R′或-OR′的结构。在一些实施方案中,3′-末端帽具有-R′的结构。在一些实施方案中,3′-末端帽具有-L-R′的结构。在一些实施方案中,3′-末端帽具有-OR′的结构。在一些实施方案中,R′是选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族,C_{6-30}芳基,C_{6-30}芳基脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施方案中,R′是选自以下的任选取代的基团:C_{3-30}脂环族,C_{6-30}芳基,C_{6-30}芳基脂族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂

原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。在一些实施方案中，R′是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的5-30元杂芳基。在一些实施方案中，R′是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选取代的9-30元双环或多环杂芳基。在一些实施方案中，R′是任选取代的10-30元双环或多环芳基。在一些实施方案中，R′是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的任选取代的双环的9元杂芳基。在一些实施方案中，R′是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫的杂原子的任选取代的双环的10元杂芳基。在一些实施方案中，R′是任选取代的10元双环芳基。

[3552] 在一些实施方案中，3′-末端帽具有式Ib的结构：

[3553] 

Ib

[3554] 其中：

[3555] X是单链RNAi剂的3′-末端(例如，如果yz＝1，则是PX27；如果yz＝0，且wz＝至少1，则是PX25)；

[3556] q选自0、1和2；

[3557] R_6选自未取代的或被选自苯氧基和3,4-二羟基丁基的基团取代的苯基；

[3558] R_7选自氢和羟乙基，其中如果R_7是羟乙基，则羟基可任选地被官能化为琥珀酸酯或连接到固体支撑体；R_8选自氢和甲氧基；

[3559] Y_1选自CH和N；并且

[3560] Y_2选自N和CR_9；其中R_9选自氢和甲基。

[3561] 参见，例如WO 2015/051366。

[3562] 在一些实施方案中，3′-末端帽选自WO 2015/051366中所述的任何3′-末端帽，包括但不限于C3、氨基C3、C6、C8、C10和C12。在一些实施方案中，3′-末端帽选自：三甘醇、环己基、苯基、BP(联苯)、金刚烷和石胆酸(或石胆)，如美国专利号8,097,716；8,084,600；8,344,128；8,404,831；和8,404,832中所述。

[3563] 例如，适用于所提供的RNAi剂的各种功能性3′-末端帽描述于，例如，EP 1520022 B1；美国专利号8,097,716、8,084,600；8,404,831；8,404,832和8,344,128；以及WO 2015/051366中。

[3564] 另外，本公开指出，本文公开了在单链RNAi剂中起作用的各种5′-末端结构和3′-末端区域及其组合。然而，值得注意的是，相反，许多5′-末端结构和3′-末端帽及其组合先前已被报道降低或消除了各种双链RNAi剂的RNA干扰能力。参见例如，Czauderna等2003 Nucl.Acids Res.31:2705-2716；Hadwiger等2005，第194-206页，inRNA interference Technology，K.Appasani编，Cambridge University Press，Cambridge，UK；Deleavey等2009Curr.Prot.Nucl.Acid Chem.16.3.1-16.3.22；Terrazas等2009 Nucleic Acids Res.37:346-353；Harboth等2003 Antisense Nucl.Acid Drug Dev 13:83-105；Song等

2003 Nature Med.9:347-351;美国专利号5,998,203;Lipardi等2001 Cell 107:299-307;Schwarz等2002 Mol.Cell 10:537-548;以及WO 2015/051366。

[3565] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何3′-末端区域和/或3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽。在一些实施方案中,GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体或修饰。在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何3′-末端区域和/或3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等;种子区域;种子后区域;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;长度;GC含量;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3566] 寡核苷酸的附加的任选的结构元件

[3567] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何附加的任选的结构元件。

[3568] 在一些实施方案中,RNAi剂的附加的任选的结构元件使得RNAi剂能够以序列特异性方式指导特异性靶转录物的RNA干扰。

[3569] 在一些实施方案中,寡核苷酸,能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸,可以包含本文所述或本领域已知的任何结构元件或其样式。

[3570] 在一些实施方案中,寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何结构元件或其样式。

[3571] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是P修饰嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是键联嵌段聚体。

[3572] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是P修饰交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是键联交替聚体。

[3573] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是单聚体。在一些实施方案中,手性控制

的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是P修饰单聚体。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是键联单聚体。

[3574] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是间隔聚体。

[3575] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是跳跃聚体。

[3576] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何结构元件。在一些实施方案中，GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体或修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何结构元件与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3577] 与寡核苷酸缀合的任选的附加的化学部分

[3578] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等。

[3579] 在一些实施方案中，寡核苷酸，所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等。

[3580] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等。

[3581] 在一些实施方案中，附加的化学部分与单链RNAi剂缀合。

[3582] 与寡核苷酸缀合的任选的附加的化学部分：靶向部分

[3583] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物还包含靶向部分(例如，靶向化合物、药剂、配体或组分)。靶向部分可以与脂质或寡核苷酸或单链RNAi剂缀合，或者不与脂质

或寡核苷酸或单链RNAi剂缀合。在一些实施方案中，靶向部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂与脂质和靶向部分二者缀合。如本文所述，在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是所提供的寡核苷酸。因此，在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物除脂质和寡核苷酸之外还包含靶元件。可以根据本公开使用各种靶向部分，例如脂质、抗体、肽、碳水化合物等。

[3584] 可以根据本公开通过多种类型的方法将靶向部分掺入所提供的技术中。在一些实施方案中，将靶向部分与所提供的寡核苷酸物理混合以形成所提供的组合物。在一些实施方案中，靶向部分与寡核苷酸化学缀合。

[3585] 在一些实施方案中，所提供的组合物包含两个或更多个靶向部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的靶向部分。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是相同的。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是不同的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含不超过一个靶组分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶向部分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶向部分。

[3586] 在一些实施方案中，所提供的组合物包含两个或更多个靶向部分。在一些实施方案中，所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的靶向部分。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是相同的。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是不同的。在一些实施方案中，所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含不超过一个靶组分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶向部分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶向部分。

[3587] 靶向部分可以任选地通过接头与寡核苷酸缀合。可以根据本公开使用本领域中各种类型的接头。在一些实施方案中，接头包含磷酸酯基团，其可以例如用于通过与寡核苷酸合成中所使用的化学过程类似的化学过程来缀合靶向部分。在一些实施方案中，接头包含酰胺、酯或醚基。在一些实施方案中，接头具有-L-的结构。与脂质相比，靶向部分可以通过相同或不同的接头缀合。

[3588] 靶向部分，任选地通过接头，可以在各种合适的位置与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过5′-OH基团缀合(例如，PXO＝OH)。在一些实施方案中，靶向部分通过3′-OH基团缀合(例如，yz＝1且zz＝0，并且3′末端核苷酸间键联，例如PX27，包含或是磷酸二酯、硫代磷酸酯、H-膦酸酯或二硫代磷酸酯或OH;或者zz＝1且3′-末端帽包含3′-OH)。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个碱基缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个核苷酸间键联掺入。在一些实施方案中，寡核苷酸可以含有多个缀合的靶向部分，其通过其5′-OH、3′-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联独立地缀合。靶向部分和脂质可以在相同、相邻和/或隔开的位置缀合。在一些实施方案中，靶组分在寡核苷酸的一端缀合，而脂质在另一端缀合。

[3589] 在一些实施方案中，所提供的组合物还包含靶向组分或部分。靶向组分可以掺入(靶向部分)或不掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，靶向组分是脂质。在一些实施方案中，靶向组分是碳水化合物或双环缩酮。在一些实施方案中，靶向组分是如本公开中所述的-R^{LD}。在一些实施方案中，靶向组分是如本公开中所述的-R^{CD}。

[3590] 可以通过根据本公开的许多类型的方法，例如针对脂质和碳水化合物所述的那些方法，将靶向组分掺入所提供的技术中。在一些实施方案中，将靶向组分与所提供的寡核苷酸物理混合以形成所提供的组合物。在一些实施方案中，靶向组分与寡核苷酸部分化学缀合。

[3591] 在一些实施方案中，所提供的组合物包含两个或更多个靶向组分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的靶向组分。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向组分是相同的。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向组分是不同的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含不超过一个靶向组分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶向组分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶向组分。

[3592] 靶向组分可以任选地通过接头与寡核苷酸缀合，例如，如针对脂质和碳水化合物所述。可以根据本公开使用本领域中各种类型的接头。在一些实施方案中，接头包含磷酸酯基团，其可以例如用于通过与寡核苷酸合成中所使用的化学过程类似的化学过程来缀合靶向组分。在一些实施方案中，接头包含酰胺、酯或醚基。在一些实施方案中，接头具有-L-的结构。与脂质相比，靶向组分可以通过相同或不同的接头缀合。

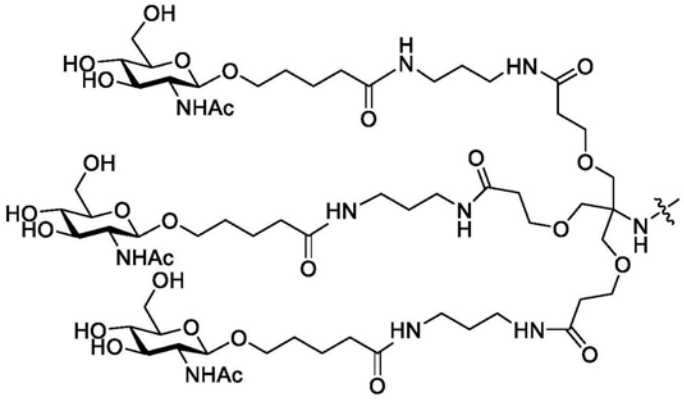
[3593] 靶向组分，任选地通过接头，可以在各种合适的位置与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，靶向组分通过5′-OH基团缀合。在一些实施方案中，靶向组分通过3′-OH基团缀合。在一些实施方案中，靶向组分通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施方案中，靶向组分通过一个或多个碱基缀合。在一些实施方案中，靶向组分通过一个或多个核苷酸间键联掺入。在一些实施方案中，寡核苷酸可以含有多个缀合的靶向组分，其通过其5′-OH、3′-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联独立地缀合。靶向组分和脂质可以在相同、相邻和/或隔开的位置缀合。在一些实施方案中，靶向组分在寡核苷酸的一端缀合，而脂质在另一端缀合。

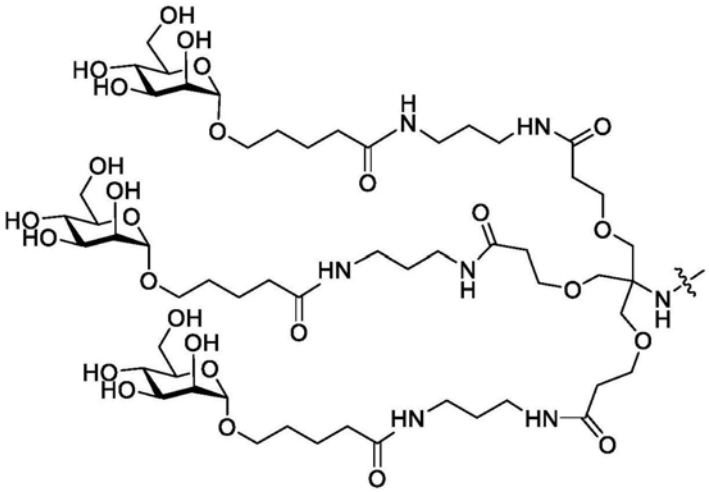
[3594] 在一些实施方案中，靶向组分与所靶向的细胞表面上的蛋白质相互作用。在一些实施方案中，这种相互作用促进内化到所靶向的细胞。在一些实施方案中，靶向组分包含糖部分。在一些实施方案中，靶向组分包含多肽部分。在一些实施方案中，靶向组分包含抗体。在一些实施方案中，靶向组分是抗体。在一些实施方案中，靶向组分包含抑制剂。在一些实施方案中，靶向组分是来自小分子抑制剂的部分。在一些实施方案中，抑制剂是所靶向的细胞表面上的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是在所靶向的细胞表面上表达的碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中，碳酸酐酶是I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV或XVI。在一些实施方案中，碳酸酐酶是膜结合的。在一些实施方案中，碳酸酐酶是IV、IX、XII或XIV。在一些实施方案中，抑制剂是IV、IX、XII和/或XIV的抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶III抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶IV抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶IX抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶XII抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶XIV抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂包含或是磺酰胺(例如，Supuran，CT.Nature Rev Drug Discover 2008,7,168-181中所述的那些磺酰胺，所述磺酰胺以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中，抑制剂是磺酰胺。在一些实施方案中，所靶向的细胞是肌细胞。

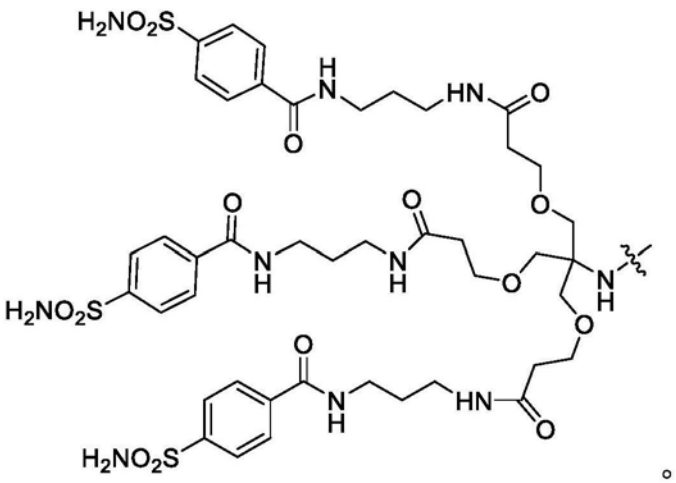
[3595] 在一些实施方案中，靶向组分是R^{TD}，其中R^{TD}是如本公开所述的R^{LD}或R^{CD}。

[3596] 在一些实施方案中，靶向组分是如本公开中所定义和描述的R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含R^{LD}的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。

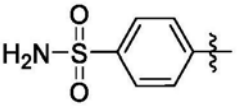
[3597] 在一些实施方案中，靶向组分是如本公开中所定义和描述的R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含R^{CD}的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。

[3598] 在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。

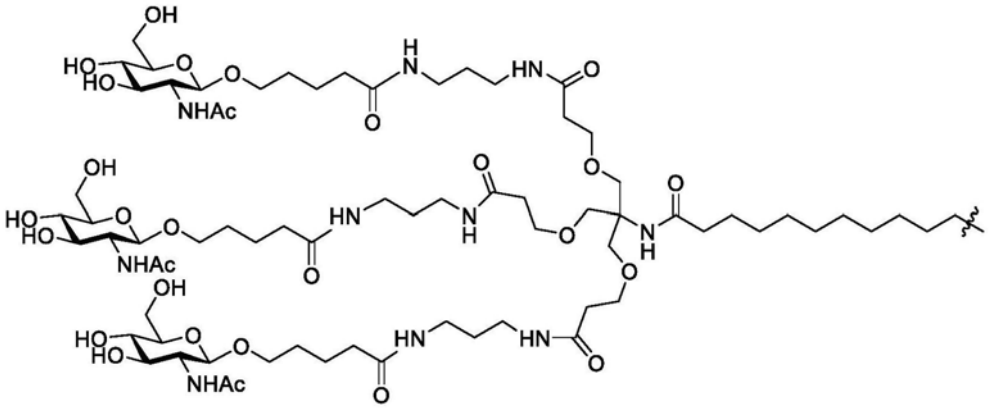
在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。



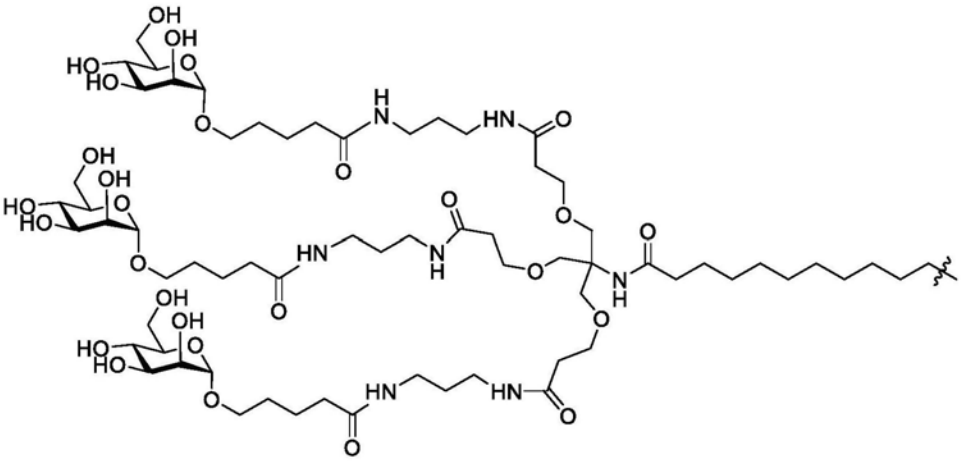
些实施方案中，R^{TD}包含或是 在一些实施方案中，R^{TD}包含或是



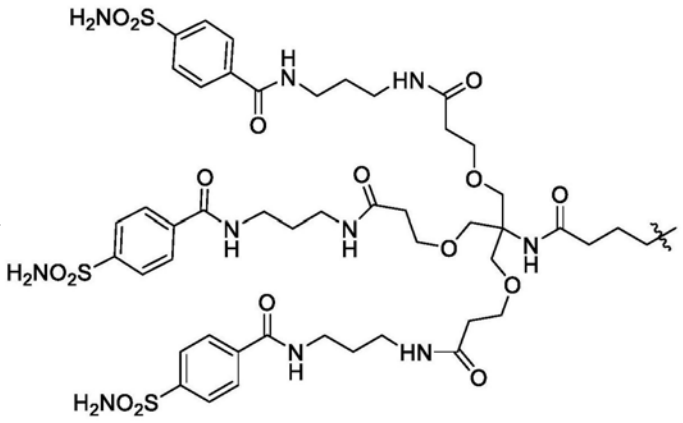
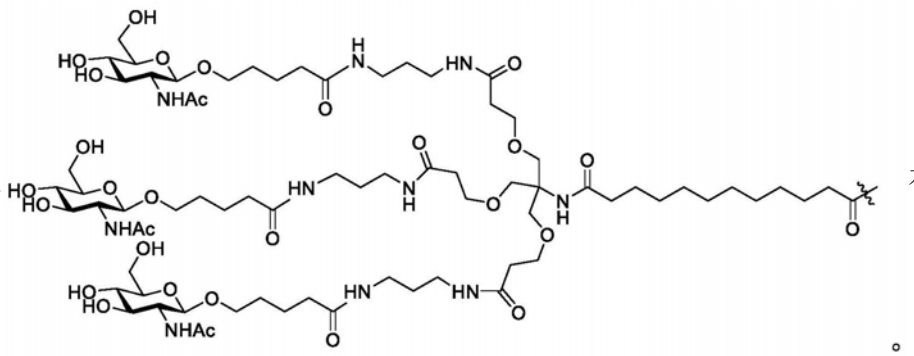
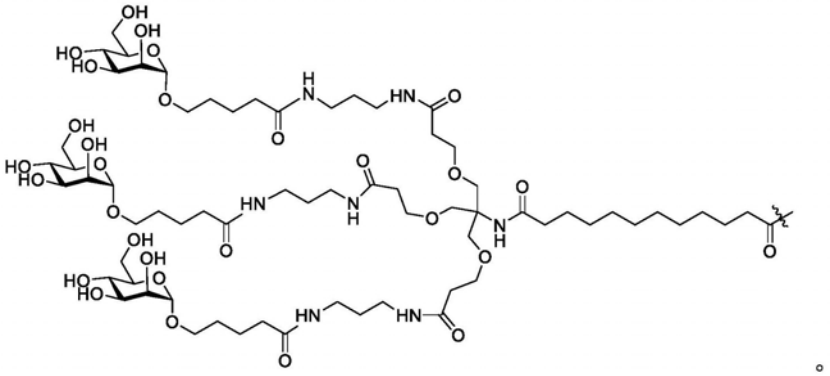
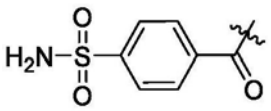
。

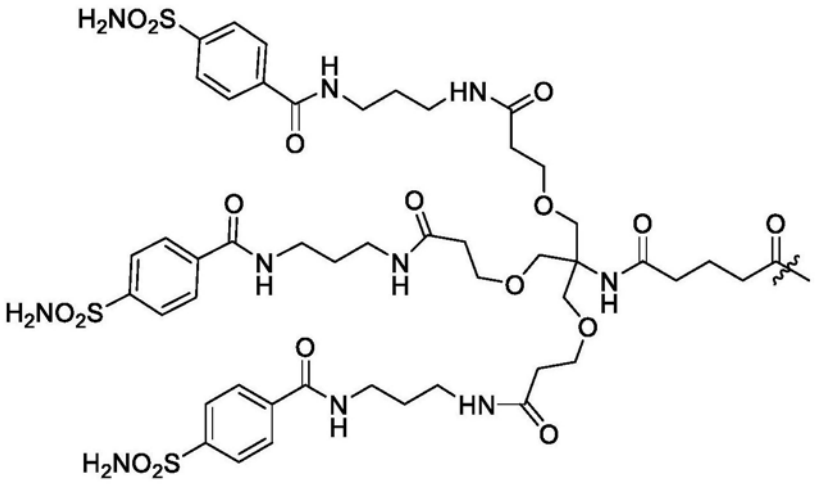


在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

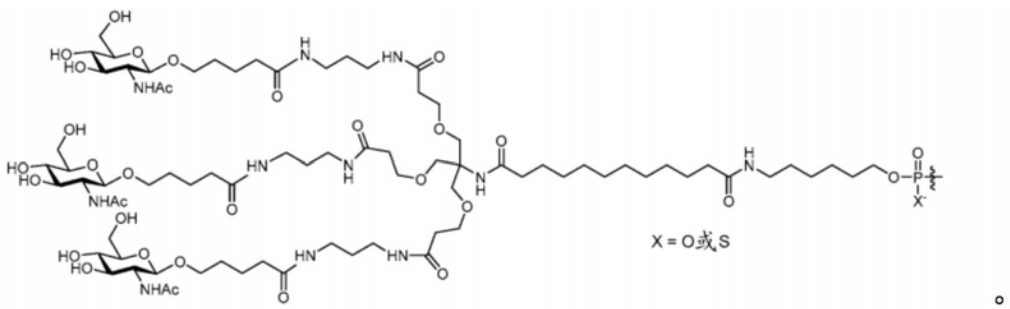
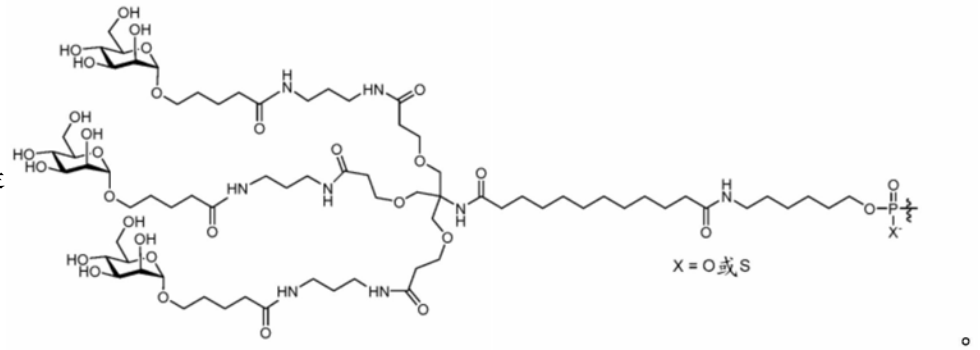
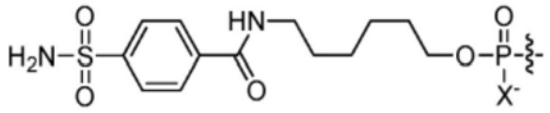
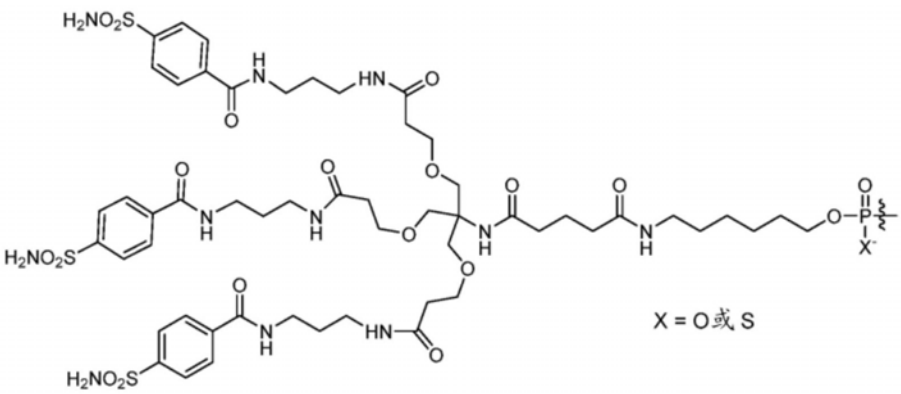


。

在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

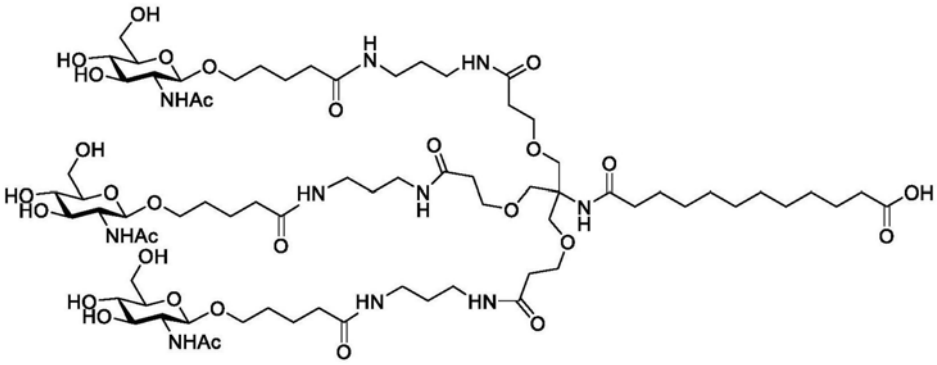
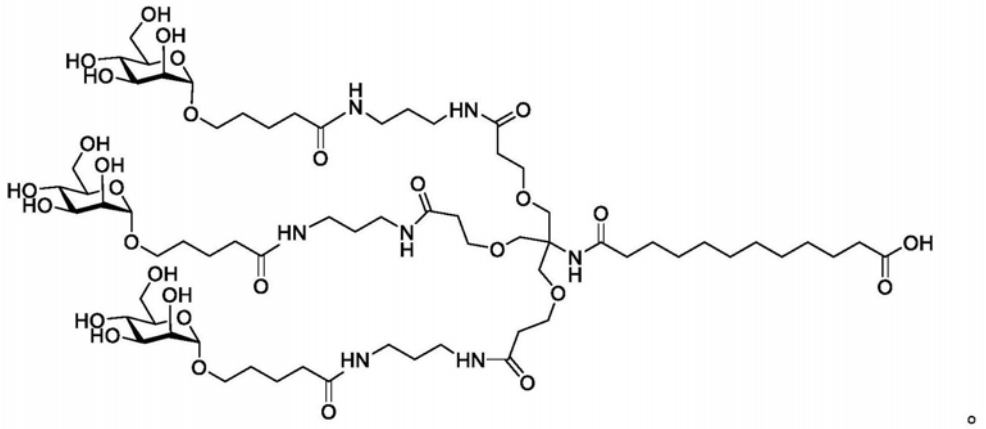


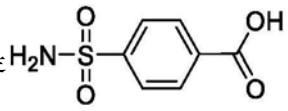
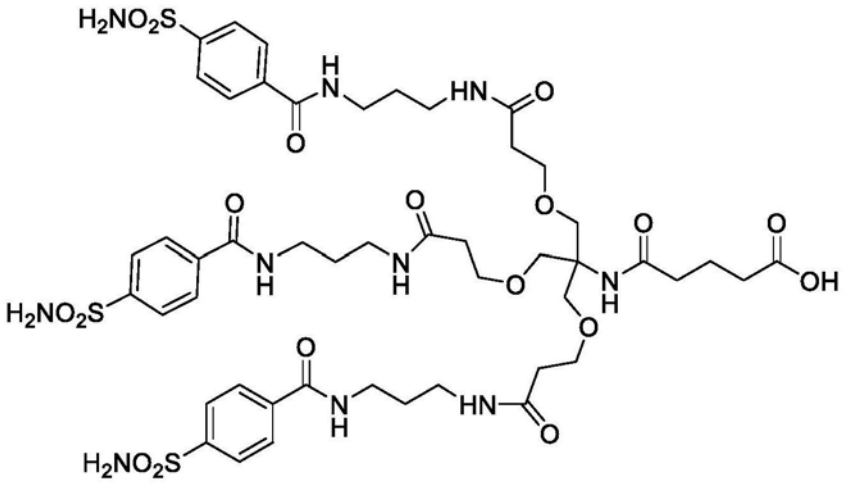
在一些实施方案中，R^{TD}包含

或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  在一些实施方案中，R^{TD}包含或是 

在一些实施方案中，R^{TD}是靶向组分，其包含或是脂质部分。在一些实施方案中，X是O。在一些实施方案中，X是S。

[3599] 在一些实施方案中，本公开提供了用于将各种部分与寡核苷酸部分缀合的技术(例如，试剂、方法等)。在一些实施方案中，本公开提供了用于将靶向组分与寡核苷酸部分缀合的技术。在一些实施方案中，本公开提供了包含用于缀合的靶向组分的酸，例如R^{LD}-COOH。在一些实施方案中，本公开提供了用于缀合的接头，例如L^{M}。本领域普通技术人员理解，根据本公开，许多已知和广泛实践的技术可用于与寡核苷酸部分的缀合。在一些实施方案中，所提供的

酸是  在一些实施方案中，所提供的酸是  。

在一些实施方案中，所提供的酸是  。在一些实施方案中，所提供的酸是  。在一些实施方案中，所提供的酸是脂肪酸，其可以提供脂质部分作为靶向组分。在一些实施方案中，本公开提供了用于制备此类酸的方法和试剂。

[3600] 在一些实施方案中，靶向部分是脂质部分，例如胆固醇或其衍生物的部分(R^{TD}-H是任选取代的胆固醇或其衍生物)。

[3601] 在一些实施方案中，靶向部分是肽。在一些实施方案中，靶向部分是蛋白质或其结构域。在一些实施方案中，靶向部分是抗体或其部分。

[3602] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域

已知的任何靶向部分。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何靶向部分与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于脂质部分、GalNAc部分等；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3603] 与寡核苷酸缀合的任选的附加的化学部分：脂质部分

[3604] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物还包含一个或多个脂质或脂质部分。在一些实施方案中，脂质是脂质部分。在一些实施方案中，脂质部分是或包含直接或间接与寡核苷酸缀合的脂质。在一些实施方案中，脂质缀合可以实现一种或多种意料不到的大大改善的性质(例如，活性、毒性、分布、药代动力学等)。如本领域普通技术人员所了解的，文献中描述了各种碳水化合物部分，并且可以根据本公开使用。

[3605] 脂质部分可以任选地通过一个或多个二价或多价接头(其可用于将两个或更多个碳水化合物部分连接到寡核苷酸)在各种位置处(例如糖单元、核苷酸间键联单元、核碱基单元等)掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，本公开提供了用于将脂质掺入寡核苷酸中的技术。在一些实施方案中，本公开提供了用于任选地通过一个或多个接头在核碱基单元处掺入(作为在核苷酸间键联和/或糖单元处掺入的替代和/或补充)脂质部分的技术，从而提供巨大的灵活性和/或改善的性质和/或活动。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含至少一个脂质部分，其任选地通过接头在核碱基单元处掺入寡核苷酸中。

[3606] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸具有以下结构：

[3607] $A^{c}-[-L^{M}-(R^{D})_{a}]_{b}$或$[(A^{c})_{a}-L^{M}]_{b}-R^{D}$，

[3608] 其中：

[3609] A^{c}是寡核苷酸链($[H]_{b}-A^{c}$是寡核苷酸)；

[3610] a是1-1000；

[3611] b是1-1000；

[3612] L^{M}各自独立地是接头；并且

[3613] R^{D}各自独立地是R^{LD}或R^{CD}，

[3614] R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy替代；

[3615] R^{LD}是选自C_{1-100}脂族基团的任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基

单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy替代；

[3616] L^M是共价键，或者选自以下的二价或多价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[3617] Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环；

[3618] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；并且

[3619] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{1-30}杂脂族，C_{6-30}芳基，C_{6-30}芳基脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基，或者

[3620] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[3621] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子；或者

[3622] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子。

[3623] 在一些实施方案中，R^{CD}是碳水化合物部分或双环缩酮。在一些实施方案中，R^{CD}包含至少一个单糖、二糖或多糖单元。在一些实施方案中，R^{CD}包含至少一个GalNAc部分或其衍生物。

[3624] 在一些实施方案中，R^{LD}是脂质部分。在一些实施方案中，R^{LD}包含一个或多个任选取代的C_{6-20}脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}包含一个或多个未取代的C_{6-20}脂族链。

[3625] 在一些实施方案中，至少一个L^M直接与所提供的寡核苷酸的糖单元结合。在一些实施方案中，L^M直接与糖单元结合，将脂质部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接

与糖单元结合，将碳水化合物部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与糖单元结合，将R^{LD}基团掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与糖单元结合，将R^{CD}基团掺入寡核苷酸中。

[3626] 在一些实施方案中，至少一个L^M直接与所提供的寡核苷酸的核苷酸间键联单元结合。在一些实施方案中，L^M直接与核苷酸间键联单元结合，将脂质部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核苷酸间键联单元结合，将碳水化合物部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核苷酸间键联单元结合，将R^{LD}基团掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核苷酸间键联单元结合，将R^{CD}基团掺入寡核苷酸中。

[3627] 在一些实施方案中，至少一个L^M直接与所提供的寡核苷酸的核碱基单元结合。在一些实施方案中，L^M直接与核碱基单元结合，将脂质部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核碱基单元结合，将碳水化合物部分掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核碱基单元结合，将R^{LD}基团掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，L^M直接与核碱基单元结合，将R^{CD}基团掺入寡核苷酸中。

[3628] 在一些实施方案中，$[H]_b$-A^c是本公开所述的寡核苷酸。

[3629] 在一些实施方案中，将脂质掺入所提供的寡核苷酸中改善了分布和/或药代动力学。在一些实施方案中，将脂质掺入所提供的寡核苷酸中改善了选自以下的一种或多种药代动力学测量值：C_{max}，施用后药物的峰值血浆浓度；t_{max}，达到C_{max}的时间；C_{min}，施用下一个剂量之前药物达到的最低(谷值)浓度；消除半衰期，药物浓度达到其初始值的一半所需的时间；消除速率常数，从体内清除药物的速率；曲线下面积，浓度-时间曲线的积分(单剂量之后或处于稳定状态)；和清除率，单位时间内清除药物的血浆体积。不受任何特定理论的束缚，本公开指出，可以将药代动力学特征(诸如半衰期)的优化与最大化区分开。一般而言，在一些实施方案中，可能需要特定药物具有足够长的半衰期以允许其执行所需功能，但又足够短以使脱靶效应和其他毒性最小化。在一些实施方案中，优化的半衰期足够长以允许活性同时使毒性最小化；延长或最大化的半衰期可能是不需要的。

[3630] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物还包含一个或多个脂质。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物还包含一个或多个脂肪酸。在一些实施方案中，可以将脂质掺入所提供的组合物中的寡核苷酸中。在一些实施方案中，可以通过相同或不同的化学过程和/或位置将两个或更多个相同或不同的脂质掺入一个寡核苷酸中。

[3631] 在一些实施方案中，组合物包含本文公开的寡核苷酸[作为非限制性实例，其中寡核苷酸具有包含或是本文公开的任何寡核苷酸的序列的序列的手性控制的寡核苷酸组合物，包含本文所述的一种或多种化学结构(例如5′-末端结构，对糖、碱基、核苷酸间剂量的化学修饰等)和/或样式，并且/或者包含主链手性中心立体化学和/或其样式等]和脂质。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含碱基序列，主链键联样式，主链手性中心样式，和/或化学修饰(例如，碱基修饰、糖修饰等)样式，和/或任何结构、组分，和/或本文公开的任何寡核苷酸的格式，以及脂质和/或碳水化合物。在一些实施方案中，所提供的组合物包含本文公开的寡核苷酸和脂质部分，其中所述脂质被掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，所提供的组合物包含本文公开的寡核苷酸和碳水化合物部分，其中所述碳水化合物被掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，所提供的组合物包含本文公开的寡核苷酸以及脂质碳水化合物部分，其中所述脂质和碳水化合物被掺入寡核苷酸中。

[3632] 根据本公开，许多脂质可以用于所提供的技术中。在一些实施方案中，脂质包含R^{LD}基团。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是由碳和氢原子组成的烃基。在一些实施方案中，-Cy-是选自以下的任选取代的二价基团：C_{3-20}脂环族环，C_{6-20}芳基环，具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环，和具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环。

[3633] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是由碳和氢原子组成的烃基。

[3634] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施方案中，R^{LD}是由碳和氢原子组成的烃基。

[3635] R^{LD}的脂族基团可以具有各种合适的长度。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{80}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{75}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{70}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{65}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{60}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{50}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{40}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{35}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{30}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{25}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{24}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{23}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{21}。在一些实施方案中，它是C_{12}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{13}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{14}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{15}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{16}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{17}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{18}-C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{10}-C_{20}。在一些实施方案中，范围的下限是C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}或C_{18}。在一些实施方案中，范围的上限是C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{55}或C_{60}。在一些实施方案中，它是C_{10}。在一些实施方案中，它是C_{11}。在一些实施方案中，它是C_{12}。在一些实施方案中，它是C_{13}。在一些实施方案中，它是C_{14}。在一些实施方案中，它是C_{15}。在一些实施方案中，它是C_{16}。在一些实施方案中，它是C_{17}。在一些实施方案中，它是C_{18}。在一些实施方案中，它是C_{19}。在一些实施方案中，它是C_{20}。在一些实施方案中，它是C_{21}。在一些实施方案中，它是C_{22}。在一些实施方案中，它是C_{23}。在一些实施方案中，它是C_{24}。在一些实施方案中，它是C_{25}。在一些实施方案中，它是C_{30}。在一些实施方案中，它是C_{35}。在一些实施方案中，它是C_{40}。在一些实施方案中，它是C_{45}。在一些实

施方案中，它是C_{50}。在一些实施方案中，它是C_{55}。在一些实施方案中，它是C_{60}。

[3636] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个R^{LD}基团。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个R^{LD}基团。

[3637] 在一些实施方案中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合，作为包含R^{LD}基团的部分。在一些实施方案中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合，作为包含不超过一个R^{LD}基团的部分。在一些实施方案中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合，作为R^{LD}基团。在一些实施方案中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合，作为包含两个或更多个R^{LD}基团的部分。

[3638] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3639] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3640] 在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。

[3641] 在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3642] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3643] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3644] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3645] 在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。

[3646] 在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3647] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3648] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3649] 在一些实施方案中，R^{LD}是任选取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3650] 在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂族基团取代。在一些实施方案中，R^{LD}是C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个甲基基团取代。

[3651] 在一些实施方案中，R^{LD}是未取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

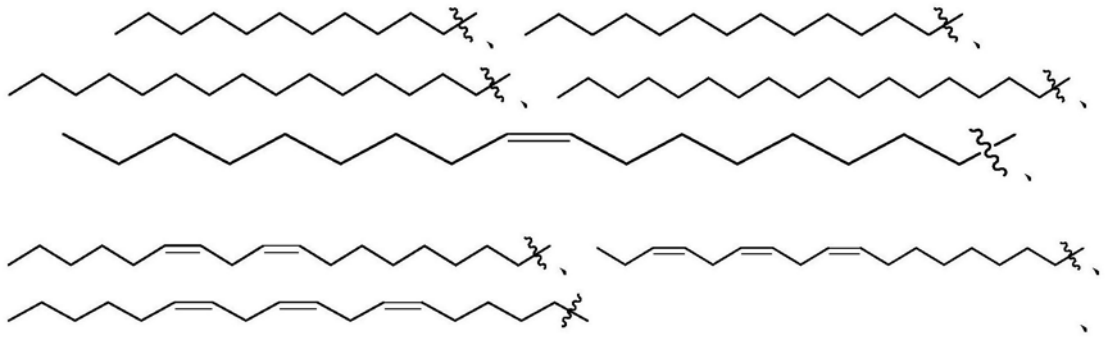
[3652] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3653] 在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{10}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{10}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{11}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{11}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{12}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{12}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{13}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{13}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{14}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{14}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{15}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{15}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{16}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{16}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{17}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{17}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{18}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{18}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{19}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{19}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{20}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{20}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{21}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{21}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{22}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{22}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{23}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{23}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{24}饱和的直链脂族链。在一

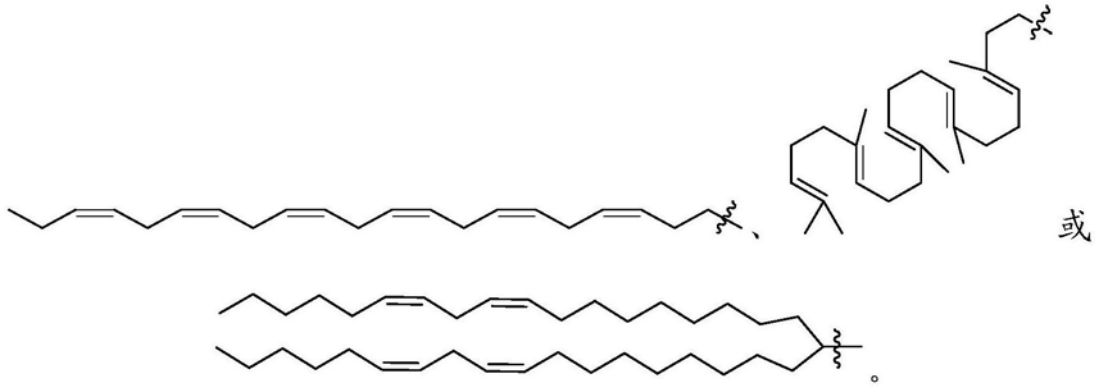
些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{24}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{25}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{25}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{26}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{26}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{27}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{27}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{28}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{28}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{29}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{29}部分不饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{30}饱和的直链脂族链。在一些实施方案中，R^{LD}是或包含C_{30}部分不饱和的直链脂族链。

[3654] 在一些实施方案中，R^{LD}衍生自胆固醇或其衍生物，例如，R^{LD}-H是任选取代的胆固醇或其衍生物。

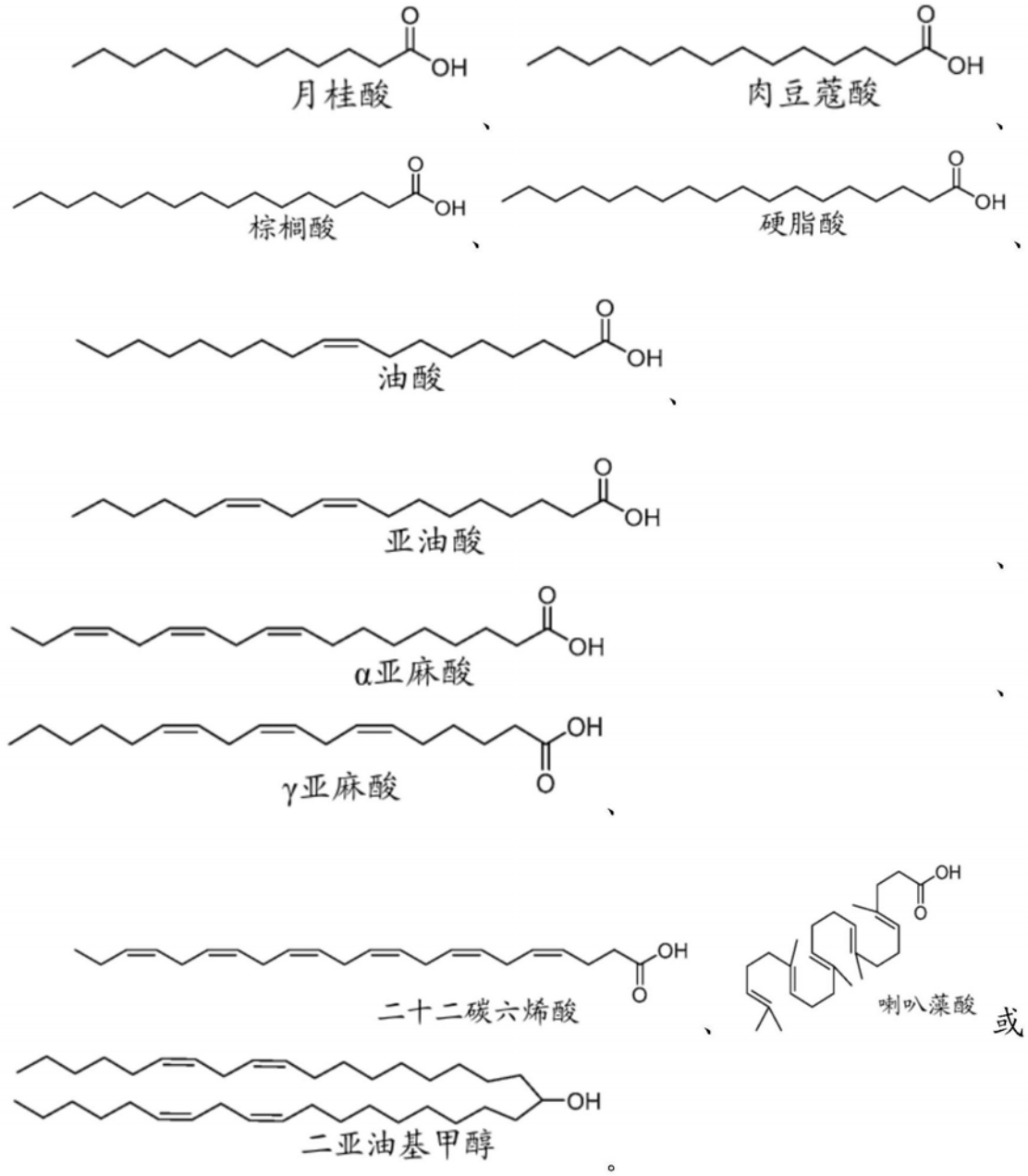
[3655] 在一些实施方案中，脂质具有R^{LD}-OH的结构。在一些实施方案中，脂质具有R^{LD}-C(O)OH的结构。在一些实施方案中，R^{LD}是



[3656]



[3657] 在一些实施方案中，脂质是月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸(turbinaric acid)、花生四烯酸和二亚油酸。在一些实施方案中，脂质是月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。在一些实施方案中，脂质具有以下结构：



[3658]

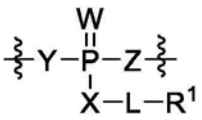
[3659] 在一些实施方案中,脂质是以下任一种、包含以下任一种或由以下任一种组成:至少部分疏水或两亲的分子、磷脂、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、脂溶性维生素、固醇、脂肪和蜡。在一些实施方案中,脂质是以下任一种:脂肪酸、甘油脂质、甘油磷脂、鞘脂、固醇脂质、孕烯醇酮脂质(prenol lipid)、糖脂、聚酮化合物和其他分子。

[3660] 可以根据本公开通过多种类型的方法将脂质掺入所提供的技术中。在一些实施方案中,将脂质与所提供的寡核苷酸物理混合以形成所提供的组合物。在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸部分化学缀合。

[3661] 在一些实施方案中,所提供的组合物包含两个或更多个脂质。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的脂质。在一些实施方案中,两个或更多个缀合的脂质是相同的。在一些实施方案中,两个或更多个缀合的脂质是不同的。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸包含不超过一个脂质。在一些实施方案中,所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的脂质。在一些实施方案中,所提供的组合物的寡核苷酸包含相同

类型的脂质。

[3662] 脂质可以任选地通过接头与寡核苷酸缀合。可以根据本公开使用本领域中各种类型的接头。在一些实施方案中，接头是如本公开所述的L^M。在一些实施方案中，接头包含磷酸酯基团，其可以例如用于通过与寡核苷酸合成中所使用的化学过程类似的化学过程来缀合脂质。在一些实施方案中，接头包含酰胺、酯或醚基。

[3663] 在一些实施方案中，接头具有-L^M-的结构。在一些实施方案中，L^M是L^D。在一些实施方案中，L^D是具有  的结构的T^D，其中变量各自独立地如所定义和描述。在一些实施方案中，T^D具有式I的结构。在一些实施方案中，具有寡核苷酸部分的5′-O-的T^D形成硫代磷酸酯键联(-OP(O)(S^-)O-)。在一些实施方案中，具有寡核苷酸部分的5′-O-的T^D形成Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，具有寡核苷酸部分的5′-O-的T^D形成Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，具有寡核苷酸部分的5′-O-的T^D形成磷酸酯键联(-OP(O)(O^-)O-)。在一些实施方案中，具有寡核苷酸部分的5′-O-的T^D形成二硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，L^D是-L-T^D-。在一些实施方案中，Y连接到-L-，并且-Z-是共价键，这样使得P直接连接到寡核苷酸部分的羟基。在一些实施方案中，P连接到5′-末端羟基(5′-O-)以形成磷酸酯基团(天然磷酸酯键联)或硫代磷酸酯基团(硫代磷酸酯键联)。在一些实施方案中，硫代磷酸酯键联是手性控制的并且可以是Rp或Sp。除非另外指明，否则接头中的手性中心(例如，T^D中的P)可以是立体无规的或手性控制的，并且它们不被认为是例如用于确定组合物是否是手性控制的主链手性中心的一部分。在一些实施方案中，L^D是-NH-$(CH_2)_6$-T^D。在一些实施方案中，L^D是-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-T^D。

[3664] 在一些实施方案中，接头具有-L-的结构。在一些实施方案中，在与寡核苷酸缀合后，脂质形成具有-L-R^{LD}结构的部分，其中L和R^{LD}各自独立地如本文所定义和描述。

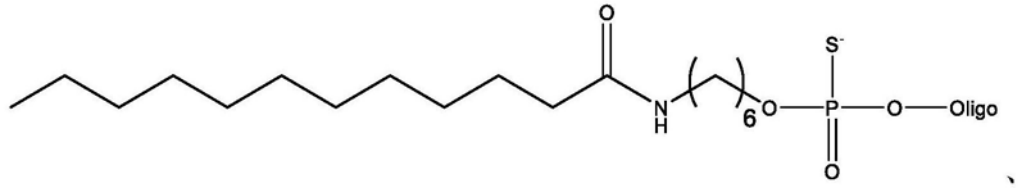
[3665] 在一些实施方案中，-L-包含二价脂族链。在一些实施方案中，-L-包含磷酸酯基团。在一些实施方案中，-L-包含硫代磷酸酯基团。在一些实施方案中，-L-具有结构-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-。在一些实施方案中，-L-具有结构-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(O^-)-。

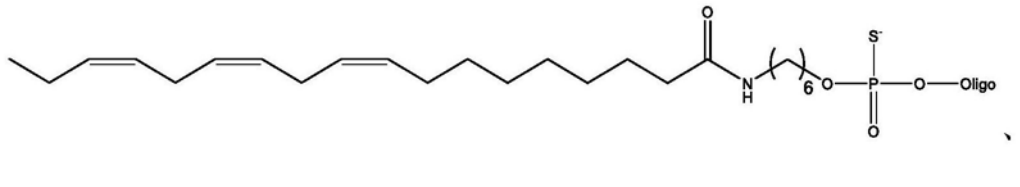
[3666] 脂质，任选地通过接头，可以在各种合适的位置掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，脂质通过5′-OH基团缀合。在一些实施方案中，脂质通过3′-OH基团缀合。在一些实施方案中，脂质通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施方案中，脂质通过一个或多个碱基缀合。在一些实施方案中，脂质通过一个或多个核苷酸间键联掺入。在一些实施方案中，寡核苷酸可以含有多个缀合的脂质，其通过其5′-OH、3′-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联独立地缀合。

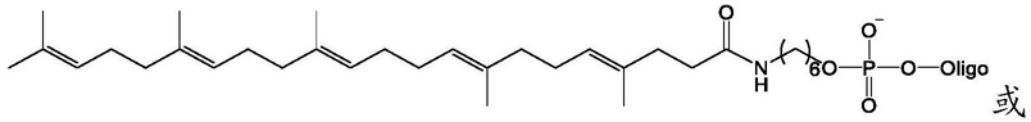
[3667] 在一些实施方案中，接头是连接组合物的两个部分的部分；作为非限制性实例，接头将寡核苷酸部分与脂质物理连接。合适的接头的非限制性实例包括：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的连接头；包含磷酸酯的接头；支链接头；非支链接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

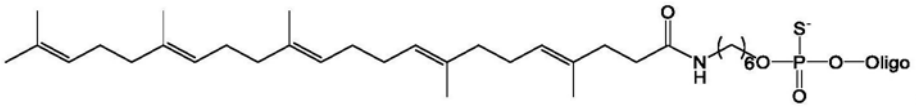
[3668] 在一些实施方案中，脂质任选地通过接头部分与活性化合物缀合。本领域普通技

术人员了解，根据本公开，可以利用各种技术将脂质与活性化合物缀合。例如，对于包含羧基的脂质，此类脂质可通过羧基缀合。在一些实施方案中，脂质通过具有-L-结构的接头缀合，其中L如式I所定义和描述。在一些实施方案中，L包含磷酸二酯或修饰的磷酸二酯部分。在一些实施方案中，通过脂质缀合形成的化合物具有$(R^{LD}-L-)_a-$(活性化合物)的结构，其中a是1或大于1的整数，并且R^{LD}和L各自独立地如本文所定义和描述。在一些实施方案中，a是1。在一些实施方案中，a大于1。在一些实施方案中，a是1-50。在一些实施方案中，活性化合物是寡核苷酸。例如，在一些实施方案中，缀合物具有以下任一种结构：

[3669]  、

 、

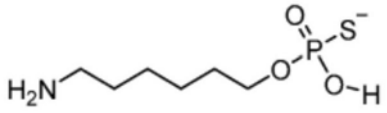
 或

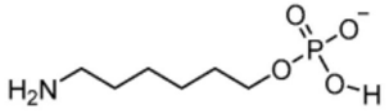
 ，其中Oligo表示寡核苷酸。

[3670] 在一些实施方案中，接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的连接头；包含磷酸酯的接头；支链接头；非支链接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；和包含至少一个基于肽的切割基团的接头。在一些实施方案中，接头，例如L^M，具有$-L^{LD}-$的结构。在一些实施方案中，接头，例如L^M，具有-L-的结构。在一些实施方案中，接头包含式I的键联。在一些实施方案中，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-L^I-$，其中L^I具有如本文所述的式I的结构。在一些实施方案中，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SR^1)-O-$。在一些实施方案中，$R^1$是-H，并且接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SH)-O-$，在一些条件下，例如在一定pH下，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(S^-)-O-$。在一些实施方案中，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$。在一些实施方案中，$R^1$是-H，并且接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SH)-O-$，在一些条件下，例如在一定pH下，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(S^-)-O-$。在一些实施方案中，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(OR^1)-O-$，其中$R^1$是$-CH_2CH_2CN$。在一些实施方案中，接头是$-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$，其中$R^1$是$-CH_2CH_2CN$。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸与接头缀合并形成H-接头-寡核苷酸的结构。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸与脂质缀合并形成脂质-接头-寡核苷酸的结构，例如$R^{LD}-L^{LD}-$寡核苷酸的结构。在一些实施方案中，接头的-O-端连

接到寡核苷酸。在一些实施方案中，接头的-O-端连接至5′-末端寡核苷酸(-O-是5′-OH中的氧)。

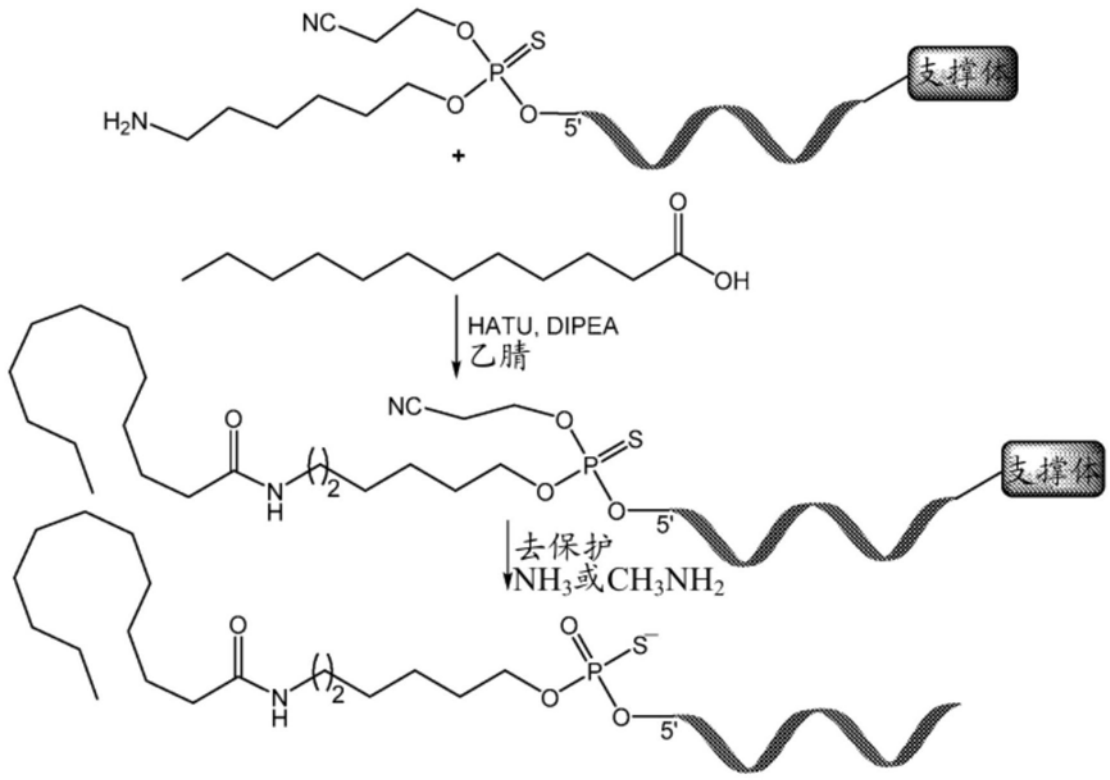
[3671] 在一些实施方案中，接头，例如L^M，包含PO(磷酸二酯键联)、PS(硫代磷酸酯键联)或PS2(二硫代磷酸酯键联)。包括PS接头的非限制性实例在下文中示出。在一些实施方案中，接头是-O-P(O)(OH)-O-[磷酸二酯]、-O-P(O)(SH)-O[硫代磷酸酯]或-O-P(S)(SH)-O-[二硫代磷酸酯]。在一些实施方案中，接头包含C6氨基部分(-NH-$(CH_2)_6$-)，其在下文中示出。在一些实施方案中，接头包含与PO、PS或PS2结合的C6氨基。在一些实施方案中，接头是与PO、PS或PS2结合的C6氨基。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(OH)-连接到寡核苷酸部分。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(OH)-连接到寡核苷酸部分的5′-O-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(OH)-连接到寡核苷酸部分的3′-O-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(SH)-连接到寡核苷酸部分。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(SH)-连接到寡核苷酸部分的5′-O-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(O)(SH)-连接到寡核苷酸部分的3′-O-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(S)(SH)-连接到寡核苷酸部分。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(S)(SH)-连接到寡核苷酸部分的5′-O-。在一些实施方案中，接头，例如L^{LD}或L，是-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-连接到脂质部分，并且-P(S)(SH)-连接到寡核苷酸部分的3′-O-。如本领域普通技术人员所了解的，在一定pH下，-P(O)(OH)-、-P(O)(SH)-、-P(S)(SH)-可以分别作为-P(O)(O^-)-、-P(O)(S^-)-、-P(S)(S^-)-存在。在一些实施方案中，脂质部分是R^{LD}。

[3672]  具有硫代磷酸酯的C6氨基

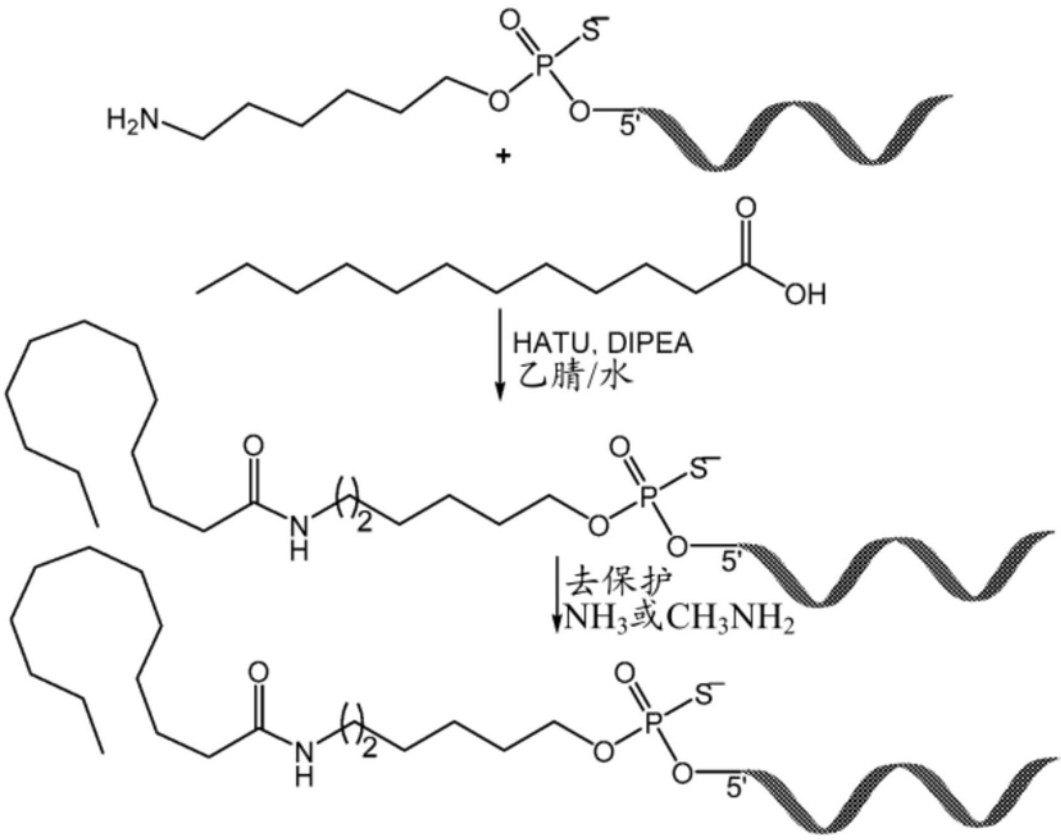
[3673]  具有磷酸酯的C6氨基

[3674]  C6氨基

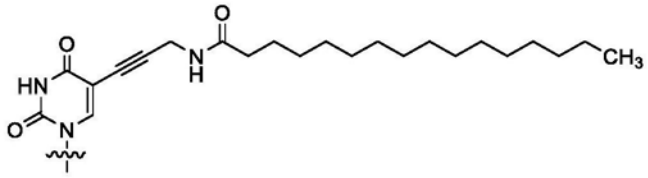
[3675] 根据本公开，各种化学过程和接头可用于缀合。例如，在一些实施方案中，脂质使用下述化学过程或类似过程掺入：

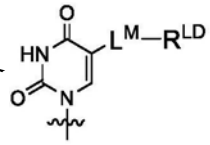
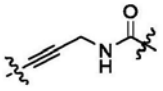
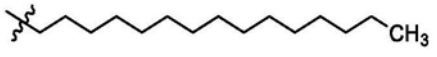


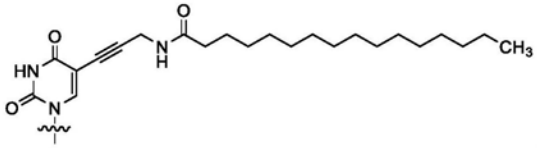
[3676]

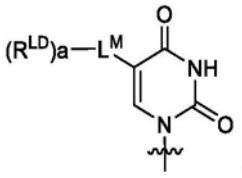
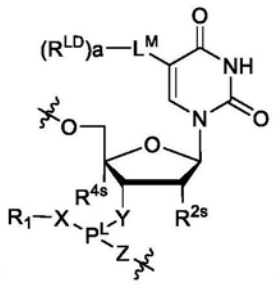


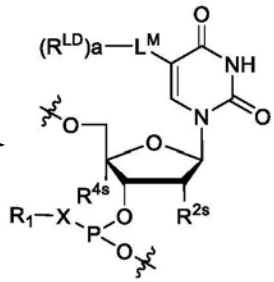
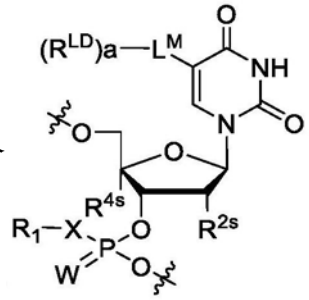
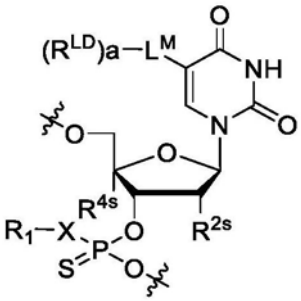
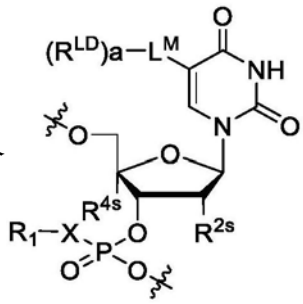
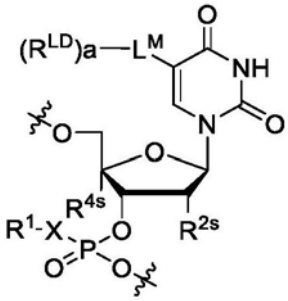
[3677] 在一些实施方案中,脂质直接通过核碱基掺入寡核苷酸,例如:

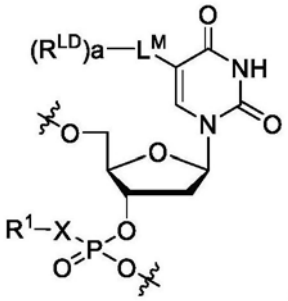
[3678]  。

[3679] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含直接键合到核碱基的-L^M-R^{LD}。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含  。在一些实施方案中，接头(L^M)是  。在一些实施方案中，接头(L^M)是  。在一些实施方案中，脂质部分R^{LD}是  。

[3680] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含  。

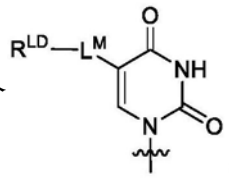
[3681] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含在核碱基处任选地通过接头连接到寡核苷酸部分的碳水化合物部分。在一些实施方案中，核碱基是T。在一些实施方案中，核碱基是受保护的T。在一些实施方案中，核碱基是任选取代的T。在一些实施方案中，连接是在T或任选取代的T的5-碳处。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个-L^M-(R^{LD})a，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个与核碱基键合的-L^M-(R^{LD})a，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地

如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中X是O或S，R^1是H，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{4s}是氢。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个

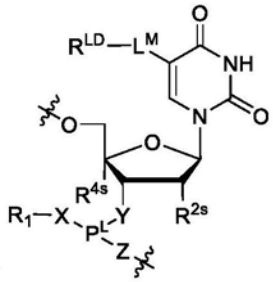


其中X是O或S，R^1是H，其中变量各自独立地如本公开所述。

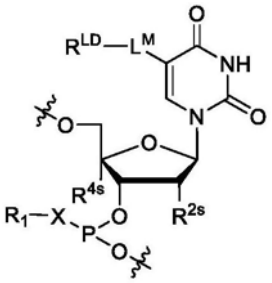
[3682] 在一些实施方案中，a是1。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个与核碱基键合的$-L^M-R^{CD}$，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，核碱基是T。在一些实施方案中，核碱基是受保护的T。在一些实施方案中，核碱基是任选取代的T。在一些实施方案中，连接是在T或任选取代的T的5-碳处。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个



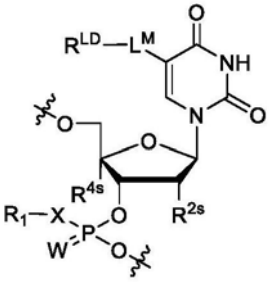
其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个



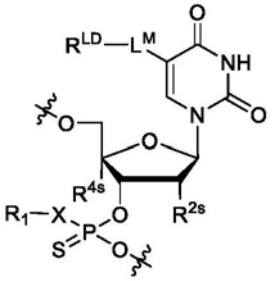
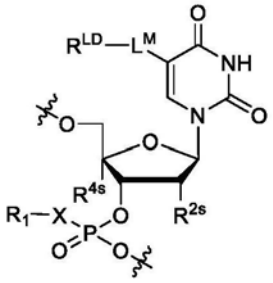
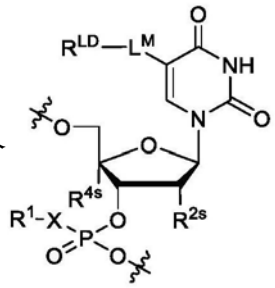
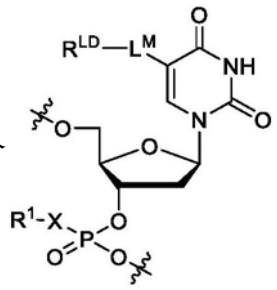
其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个



其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个



其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡

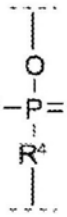
核苷酸包含一个或多个  其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  ，其中X是O或S，R^1是H，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，R^{2s}和R^{4s}是氢。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个  其中X是O或S，R^1是H，其中变量各自独立地如本公开所述。

[3683] 在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含脂质部分，所述脂质部分包含或是C_{10}-C_{40}线性的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的组合物，所述寡核苷酸包含脂质部分，所述脂质部分包含或是C_{10}-C_{40}线性的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。

[3684] 在一些实施方案中，组合物包含寡核苷酸，所述寡核苷酸包含通过缀合选自以下的化合物而形成的脂质部分：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油醇

[3685] 在一些实施方案中，接头是连接组合物的两个部分的部分；作为非限制性实例，接头将寡核苷酸与脂质物理连接。合适的接头的非限制性实例包括：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的连接头；包含磷酸酯的接头；支链接头；非支链接头；包含至少一个切割

基团的接头;包含至少一个氧化还原切割基团的接头;包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头;包含至少一个酸切割基团的接头;包含至少一个基于酯的切割基团的接头;包含至少一个基于肽的切割基团的接头。在一些实施方案中,接头是不带电荷的接头或带电荷的接头。在一些实施方案中,接头包含烷基。

[3686] 在一些实施方案中,接头包含磷酸酯。在各种实施方案中,磷酸酯还可以通过用氮(桥联的氨基磷酸酯)、硫(桥联的硫代磷酸酯)和碳(桥联的亚甲基膦酸酯)替代桥联氧(即,将磷酸酯与核苷连接的氧)来修饰。替代可以发生在任一连接的氧处或两个连接的氧处。在一些实施方案中,桥联氧是核苷的3′-氧,用碳替代。在一些实施方案中,桥联氧是核苷的5′-氧,用氮替代。在各种实施方案中,包含磷酸酯的接头包含以下中的任一种或多种:二硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、硼代膦酸酯或式(I)的化合物:  (I),其中R^3选自OH、SH、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基和C_{6-10}芳基氧基,其中C_{1-6}烷基和C_{6-10}芳基是未取代的或任选独立地被1至3个独立地选自卤素、羟基和NH_2的基团取代;并且R^4选自O、S、NH或CH_2。

[3687] 在一些实施方案中,接头包含直接键或诸如氧或硫的原子,诸如NR^1、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH的单元或诸如以下的原子链:取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基异芳基,其中一个或多个亚甲基可以被O、S、S(O)、SO_2、$N(R_1)_2$、C(O)、可切割连接基团、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代杂环中断或终止;其中R^1是氢、酰基、脂族或取代的脂族。

[3688] 在一些实施方案中,接头是支链接头。在一些实施方案中,支链接头的分支点可以是至少三价的,但是可以是四价、五价或六价原子或者具有此类多价的基团。在一些实施方案中,分支点是-N、-N(Q)-C、-O-C、-S-C、-SS-C、-C(O)N(Q)-C、-OC(O)N(Q)-C、-N(Q)C(O)-C或-N(Q)C(O)O-C;其中Q每次独立地出现是H或任选取代的烷基。在其他实施方案中,分支点是甘油或甘油衍生物。

[3689] 在一个实施方案中,接头包含至少一个可切割连接基团。作为非限制性实例,可切割连接基团在细胞外可以足够稳定,但是在进入靶细胞时其被切割以释放被所述接头保持在一起的两个部分。作为非限制性实例,可切割连接基团,诸如二硫键,可能对pH敏感。作为非限制性实例,接头可包括能够被酶切割的可切割连接基团。作为非限制性实例,接头可含有肽键,当靶向富含肽酶的细胞类型(诸如肝细胞和滑膜细胞)时,可使用所述肽键。作为非

限制性实例，可通过测试降解剂(或条件)切割候选连接基团的能力来评价候选可切割连接基团的适用性。在一些实施方案中，接头包含氧化还原可切割连接基团、基于磷酸酯的可切割连接基团，其可通过降解或水解磷酸酯基团的试剂来切割，接头包含酸可切割连接基团、基于酯的连接基团和/或基于肽的切割基团。

[3690] 在一个实施方案中，接头包含至少一个可切割连接基团。

[3691] 作为非限制性实例，可切割连接基团在细胞外可以足够稳定，但是在进入靶细胞时其被切割以释放被所述接头保持在一起的两个部分。作为非限制性实例，可切割连接基团在靶细胞中或在第一参考条件(例如，其可以被选择成模拟或代表细胞内条件)下的切割比在受试者血液中或在第二参考条件(例如，其可以被选择成模拟或代表血液或血清中发现的条件)下快至少10倍或更多、至少100倍。可切割连接基团对切割剂(例如pH、氧化还原电势或降解分子的存在)敏感。一般而言，切割剂在细胞中比在血清或血液中更普遍或者以更高的水平或活性存在。此类降解剂的实例包括：为特定底物选择的或没有底物特异性的氧化还原剂，包括例如存在于细胞中的氧化或还原酶或还原剂，诸如硫醇，其可以通过还原降解氧化还原可切割连接基团；酯酶；可以产生酸性环境的内体或试剂，例如导致pH值为五或更低的那些内体或试剂；可以通过充当通用酸、肽酶(可以是底物特异性的)和磷酸酶来水解或降解酸可切割连接基团的酶。

[3692] 作为非限制性实例，可切割连接基团，诸如二硫键，可能对pH敏感。人血清的pH为7.4，而平均细胞内pH则略低一些，约为7.1-7.3。内体具有更酸性的pH，在5.5-6.0的范围内，而溶酶体具有甚至更酸性的pH，在5.0左右。一些接头将具有可切割连接基团，其在所需的pH下被切割，从而将阳离子脂质从细胞内的配体中释放或释放到细胞的所需隔室中。

[3693] 作为非限制性实例，接头可包括能够被酶切割的可切割连接基团。掺入接头中的可切割连接基团的类型可取决于待靶向的细胞。例如，肝靶向配体可以通过包括酯基的接头连接到阳离子脂质。肝细胞富含酯酶，并且因此与不富含酯酶的细胞类型相比，所述接头在肝细胞中的切割更有效率。富含酯酶的其他细胞类型包括肺、肾皮质和睾丸的细胞。

[3694] 作为非限制性实例，接头可含有肽键，当靶向富含肽酶的细胞类型(诸如肝细胞和滑膜细胞)时，可使用所述肽键。

[3695] 作为非限制性实例，可通过测试降解剂(或条件)切割候选连接基团的能力来评价候选可切割连接基团的适用性。还需要的同时测试候选的可切割连接基团在血液中或与其他非靶组织接触时抵抗切割的能力。因此，可以确定第一条件与第二条件之间的相对切割敏感性，其中第一条件被选择成指示靶细胞中的切割，而第二条件被选择成指示其他组织或生物液(例如，血液或血清)中的切割。可以在无细胞系统、细胞、细胞培养、器官或组织培养或整只动物中进行评价。在一些实施方案中，可以在无细胞或培养条件下进行初步评价，并通过在整个动物中的进一步评价来确认。作为非限制性实例，与血液或血清(或在被选择成模拟细胞外条件的体外条件下)相比，可用的候选化合物在细胞中(或在被选择成模拟细胞内条件的体外条件下)的切割快至少2、4、10或100倍。

[3696] 在一个实施方案中，接头包含氧化还原可切割连接基团。作为非限制性实例，一类可切割连接基团是在还原或氧化时被切割的氧化还原可切割连接基团。还原可切割连接基团的非限制性实例是二硫键连接基团(-S-S-)。为了确定候选的可切割连接基团是否是合适的“还原可切割连接基团”，或例如是否适合与特定的寡核苷酸部分和特定的靶向剂一起

使用，可以参考本文所述的方法。作为非限制性实例，可以通过使用本领域已知的试剂与二硫苏糖醇(DTT)或其他还原剂一起温育来评价候选物，所述温育模拟在细胞(例如靶细胞)中观察到的切割速率。还可以在被选择成模拟血液或血清条件的条件下评价候选者。作为非限制性实例，候选化合物在血液中被切割至多10％。作为非限制性实例，与血液(或在被选择成模拟细胞外条件的体外条件下)相比，可用的候选化合物在细胞中(或在被选择成模拟细胞内条件的体外条件下)的降解快至少2、4、10或100倍。可以在被选择成模拟细胞内培养基的条件下，使用标准的酶动力学测定法来确定候选化合物的切割速率，并与被选择成模拟细胞外培养基的条件进行比较。

[3697] 在一些实施方案中，接头包含基于磷酸酯的可切割连接基团，其可被降解或水解磷酸酯基团的试剂切割。切割细胞中的磷酸酯基团的试剂的实例是酶，诸如细胞中的磷酸酶。基于磷酸酯的连接基团的实例是-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。另外的非限制性实例是-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-、-O-P(S)(H)-S-。另外的非限制性实例是-O-P(O)(OH)-O-。在各种实施方案中，Rk是以下任一个：OH、SH、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基和C_{6-10}芳基氧基，其中C_{1-6}烷基和C_{6-10}芳基是未取代的或任选独立地被1至3个独立地选自卤素、羟基和NH_2的基团取代；并且R^4选自O、S、NH和CH_2。

[3698] 在一些实施方案中，接头包含酸可切割连接基团，例如能够在酸性条件下被切割的连接基团。作为非限制性实例，酸可切割连接基团在pH约6.5或更低(例如约6.0、5.5、5.0或更低)的酸性环境中被切割或者通过诸如可以充当通用酸的酶的试剂被切割。在细胞中，特定的低pH细胞器(诸如内体和溶酶体)可以为酸可切割连接基团提供切割环境。酸可切割连接基团的实例包括但不限于腙、酯和氨基酸的酯。酸可切割基团可以具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。在另一个非限制性实例中，当与酯(烷氧基)的氧连接的碳是芳基、取代的烷基或叔烷基，诸如二甲基戊基或叔丁基。

[3699] 在一个实施方案中，接头包含基于酯的连接基团。作为非限制性实例，基于酯的可切割连接基团在细胞中被诸如酯酶和酰胺酶的酶切割。基于酯的可切割连接基团的实例包括但不限于亚烷基、亚烯基和亚炔基的酯。酯可切割基团具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。可以使用类似于上述方法的方法来评价这些候选物。

[3700] 在一个实施方案中，接头包含基于肽的切割基团。基于肽的可切割连接基团在细胞中被诸如肽酶和蛋白酶的酶切割。基于肽的可切割连接基团是在氨基酸之间形成以产生寡肽(例如二肽、三肽等)和多肽的肽键。作为非限制性实例，基于肽的可切割基团不包括酰胺基团(--C(O)NH--)。酰胺基团可以在任何亚烷基、亚烯基或亚炔基之间形成。肽键是氨基酸之间形成的可产生肽和蛋白质的特殊类型的酰胺键。作为非限制性实例，基于肽的切割基团可限于在产生肽和蛋白质的氨基酸之间形成的肽键(即酰胺键)，并且不包括整个酰胺官能团。作为非限制性实例，基于肽的可切割连接基团可具有通式-NHCHR^AC(O)NHCHR^BC(O)-，其中RA和RB是两个相邻氨基酸的R基团。可以使用类似于上述方法的方法来评价这些

候选物。

[3701] 可以使用本领域报道的任何接头，作为非限制性实例描述于美国专利申请号20150265708中的那些接头。

[3702] 在一些实施方案中，根据本公开，使用本领域已知的任何方法将脂质与寡核苷酸缀合。

[3703] 靶向部分

[3704] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物还包含靶向组分或部分。靶向部分可以与寡核苷酸部分缀合，或者不与寡核苷酸部分缀合。在一些实施方案中，靶向部分是脂质。在一些实施方案中，靶向部分是碳水化合物或双环缩酮。在一些实施方案中，靶向部分是如本公开中所述的-R^{LD}。在一些实施方案中，靶向部分是如本公开中所述的-R^{CD}。

[3705] 可以通过根据本公开的许多类型的方法，例如针对脂质和碳水化合物所述的那些方法，将靶向部分掺入所提供的技术中。在一些实施方案中，将靶向部分与所提供的寡核苷酸物理混合以形成所提供的组合物。在一些实施方案中，靶向部分与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，靶向部分不与寡核苷酸缀合。

[3706] 在一些实施方案中，所提供的组合物包含两个或更多个靶向部分。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的靶向部分。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是相同的。在一些实施方案中，两个或更多个缀合的靶向部分是不同的。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含不超过一个靶向部分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶向部分。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶向部分。

[3707] 靶向部分可以任选地通过接头与寡核苷酸缀合，例如，如针对脂质和碳水化合物所述。可以根据本公开使用本领域中各种类型的接头。在一些实施方案中，接头包含磷酸酯基团，其可以例如用于通过与寡核苷酸合成中所使用的化学过程类似的化学过程来缀合靶向部分。在一些实施方案中，接头包含酰胺、酯或醚基。在一些实施方案中，接头具有-L-的结构。与脂质相比，靶向部分可以通过相同或不同的接头缀合。

[3708] 靶向部分，任选地通过接头，可以在各种合适的位置与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过5′-OH基团缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过3′-OH基团缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个碱基缀合。在一些实施方案中，靶向部分通过一个或多个核苷酸间键联掺入。在一些实施方案中，寡核苷酸可以含有多个缀合的靶向部分，其通过其5′-OH、3′-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联独立地缀合。靶向部分和脂质可以在相同、相邻和/或隔开的位置缀合。在一些实施方案中，靶向部分在寡核苷酸的一端缀合，而脂质在另一端缀合。

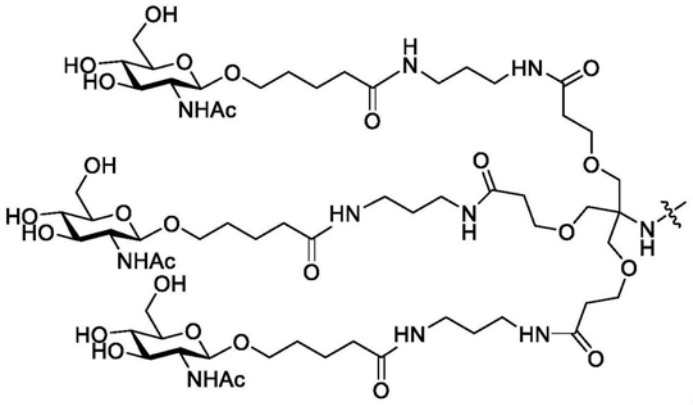
[3709] 在一些实施方案中，靶向部分与所靶向的细胞表面上的蛋白质相互作用。在一些实施方案中，这种相互作用促进内化到所靶向的细胞。在一些实施方案中，靶向部分包含糖部分。在一些实施方案中，靶向部分包含多肽部分。在一些实施方案中，靶向部分包含抗体。在一些实施方案中，靶向部分是抗体。在一些实施方案中，靶向部分包含抑制剂。在一些实施方案中，靶向部分是来自小分子抑制剂的部分。在一些实施方案中，抑制剂是所靶向的细胞表面上的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方

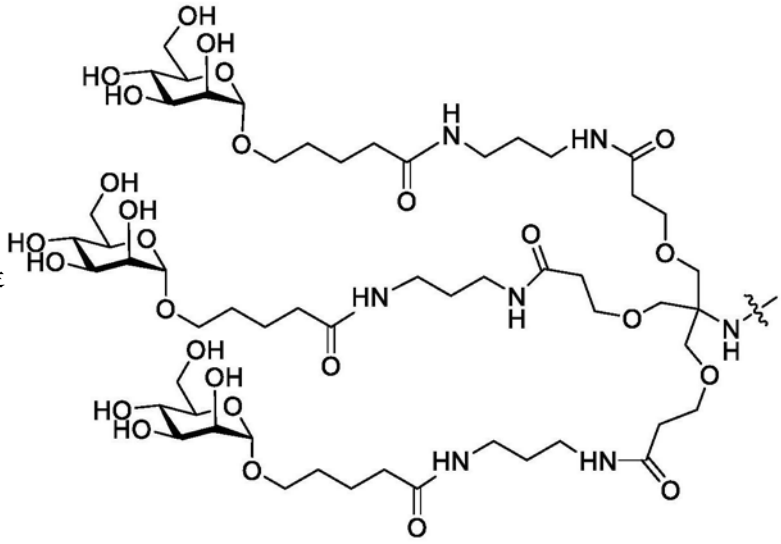
案中，抑制剂是在所靶向的细胞表面上表达的碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中，碳酸酐酶是I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV或XVI。在一些实施方案中，碳酸酐酶是膜结合的。在一些实施方案中，碳酸酐酶是IV、IX、XII或XIV。在一些实施方案中，抑制剂是IV、IX、XII和/或XIV的抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶III抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶IV抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶IX抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶XII抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂是碳酸酐酶XIV抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂包含或是磺酰胺(例如，Supuran，CT.Nature Rev Drug Discover 2008,7,168-181中所述的那些磺酰胺，所述磺酰胺以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中，抑制剂是磺酰胺。在一些实施方案中，所靶向的细胞是肌细胞。

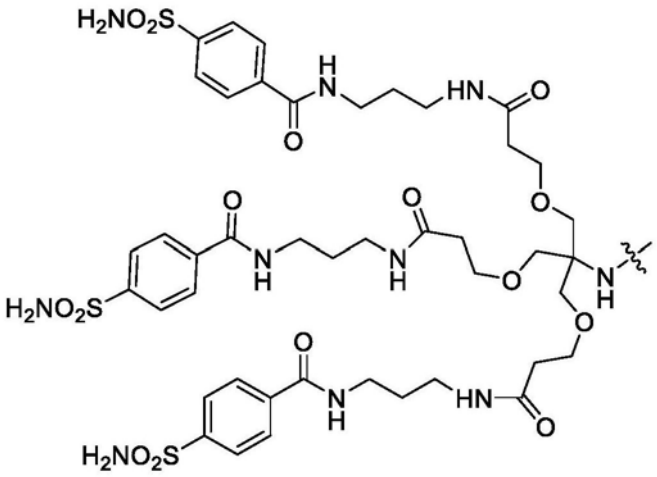
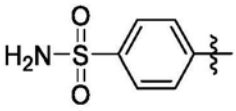
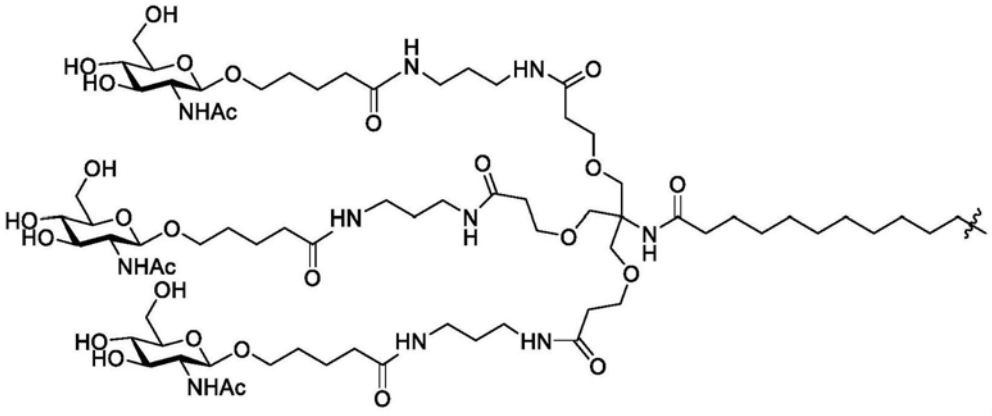
[3710] 在一些实施方案中，靶向部分是R^{TD}，其中R^{TD}是如本公开所述的R^{LD}或R^{CD}。

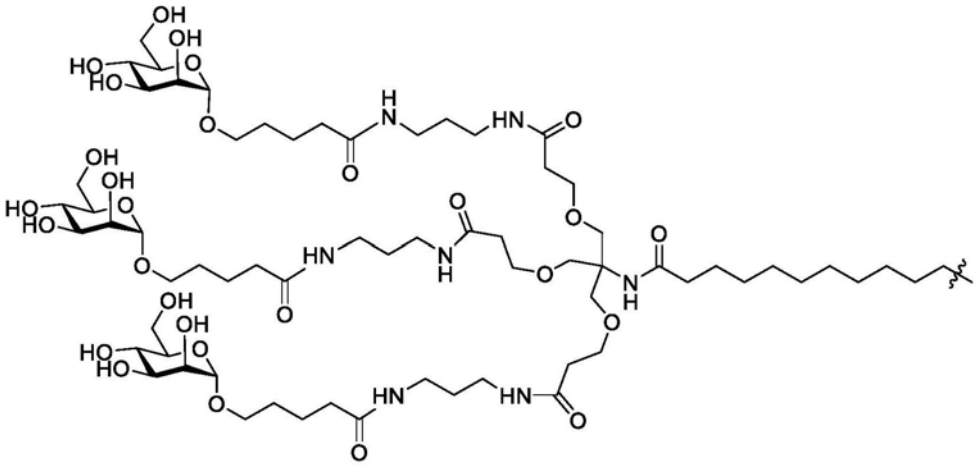
[3711] 在一些实施方案中，靶向部分是如本公开中所定义和描述的R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含R^{LD}的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{LD}。

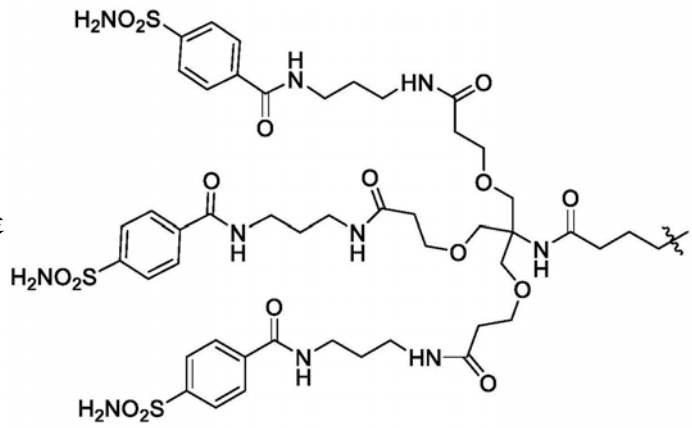
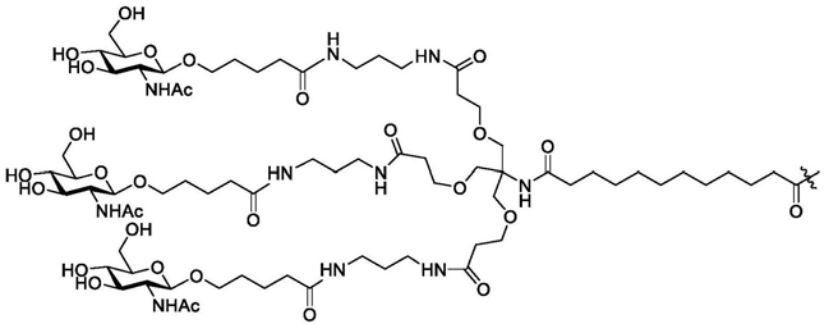
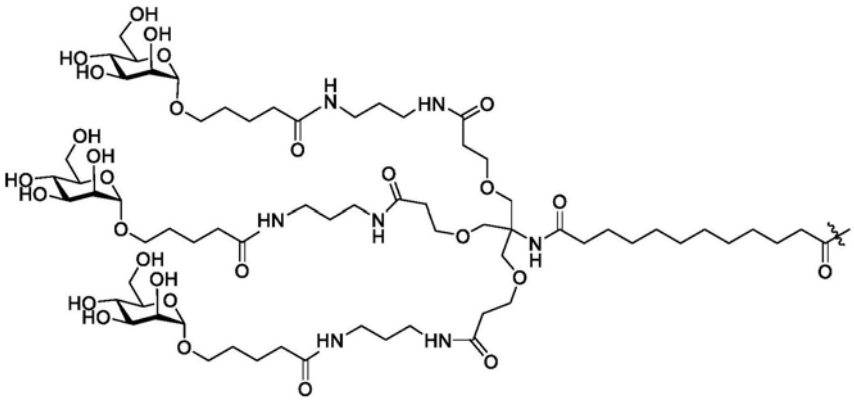
[3712] 在一些实施方案中，靶向部分是如本公开中所定义和描述的R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含R^{CD}的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开提供了包含寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。在一些实施方案中，本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸包含R^{CD}。

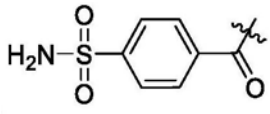
[3713] 在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。

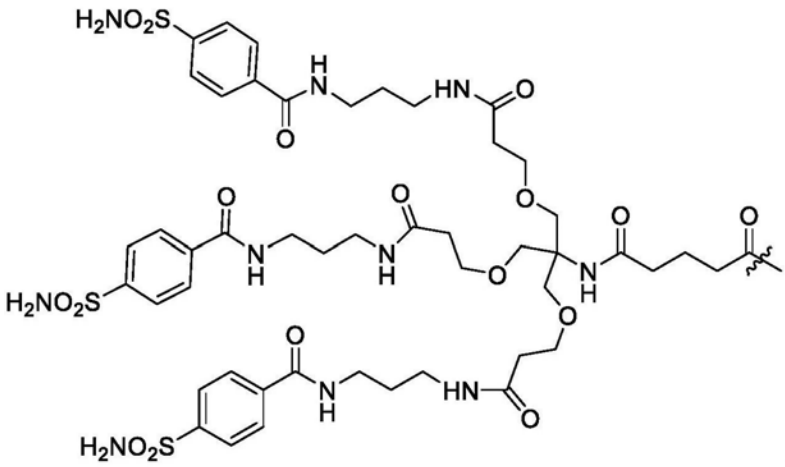
在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。

在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案

中，R^{TD}包含或是  。

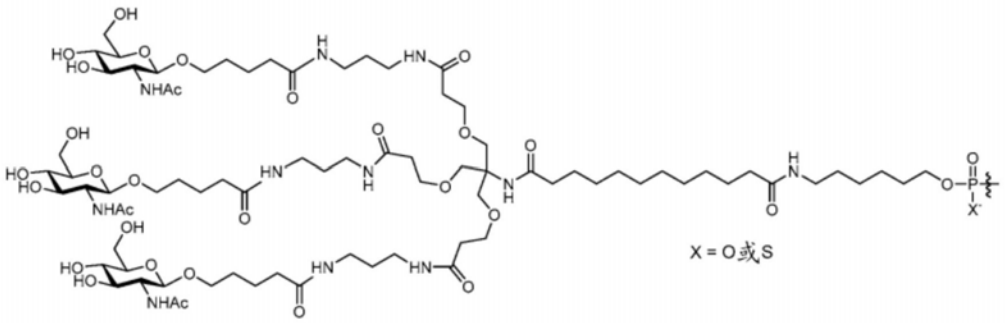
在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。

在一些实施方案中，R^{TD}包含或是  。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

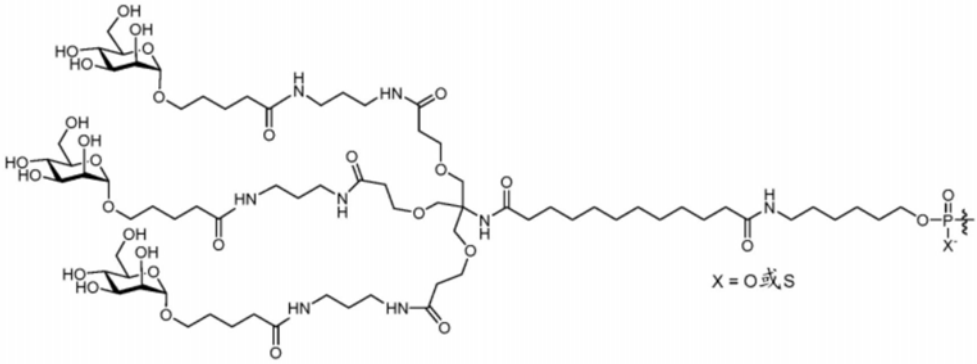


在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

。

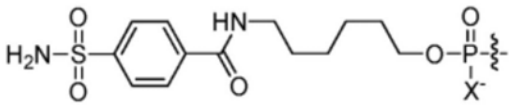


。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

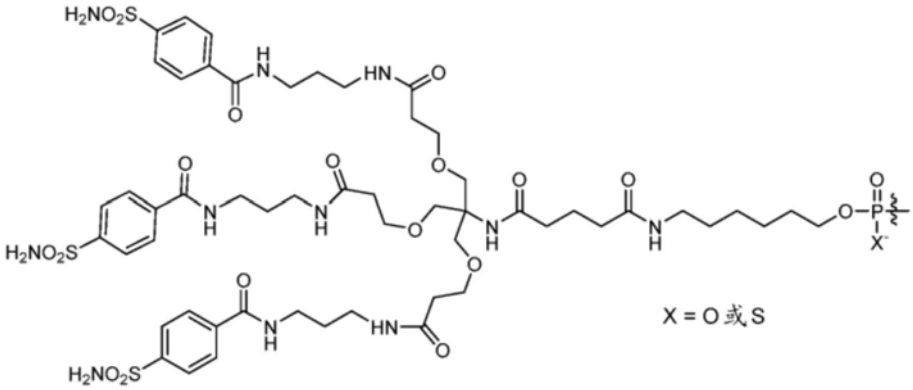


。

在一些实施方案中，R^{TD}包含或是

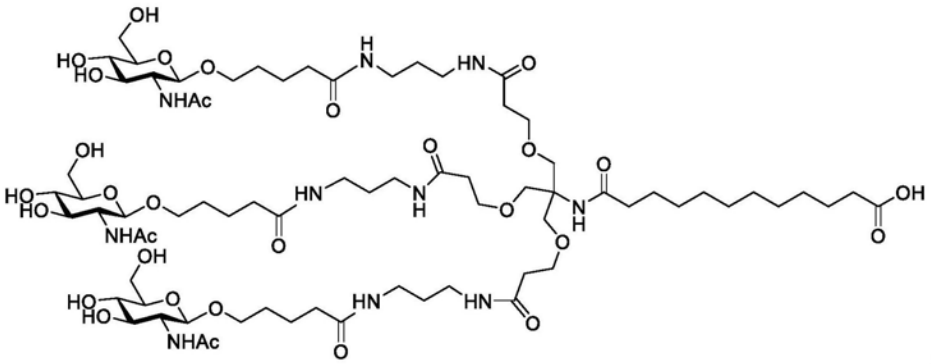
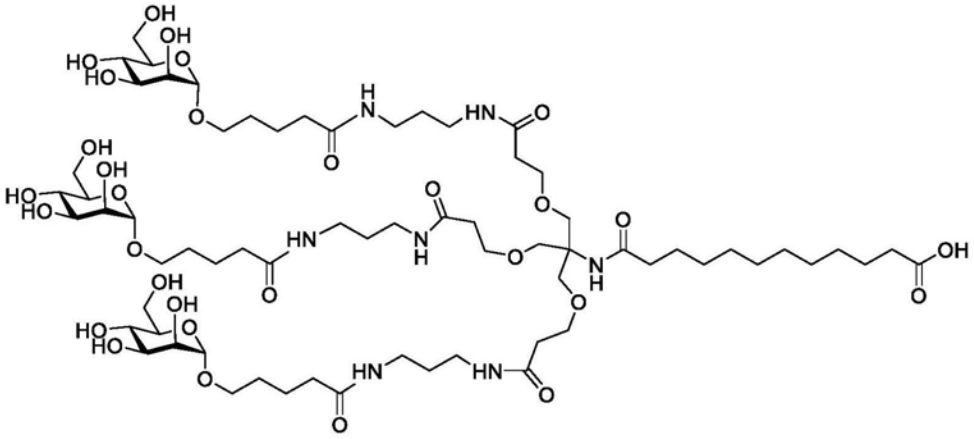


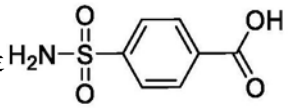
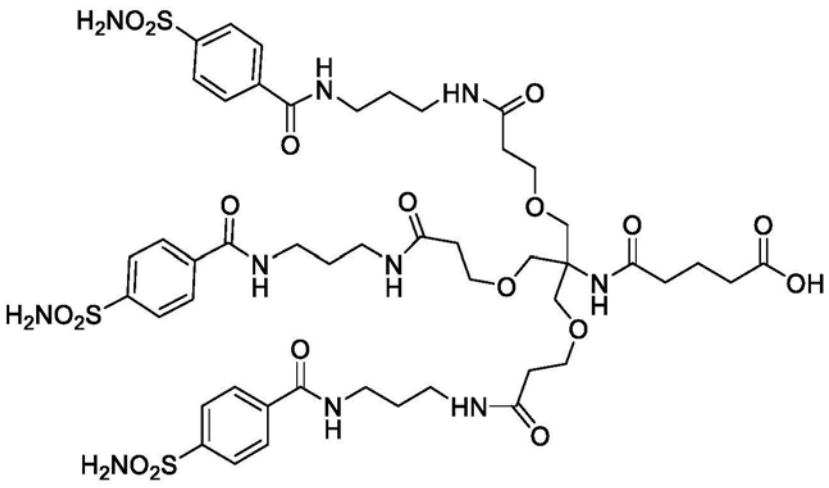
。在一些实施方案中，R^{TD}包含或是



。

在一些实施方案中，R^{TD}是靶向部分，其包含或是脂质部分。在一些实施方案中，X是O。在一些实施方案中，X是S。

[3714] 在一些实施方案中，本公开提供了用于将各种部分与寡核苷酸部分缀合的技术(例如，试剂、方法等)。在一些实施方案中，本公开提供了用于将靶向部分与寡核苷酸部分缀合的技术。在一些实施方案中，本公开提供了包含用于缀合的靶向部分的酸，例如R^{LD}-COOH。在一些实施方案中，本公开提供了用于缀合的接头，例如L^{M}。本领域普通技术人员理解，根据本公开，许多已知和广泛实践的技术可用于与寡核苷酸部分的缀合。在一些实施方案中，所提供的酸是  在一些实施方案中，所提供的酸是  。

[3715] 在一些实施方案中，所提供的酸是  在一些实施方案中，所提供的酸是  在一些实施方案中，所提供的酸是脂肪酸，其可以提供脂质部分作为靶向部分。在一些实施方案中，本公开提供了用于制备此类酸的方法和试剂。

[3716] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低

的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等。在一些实施方案中，脂质是如本文所述或本领域已知的任何脂质或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加化学部分(包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、双环缩酮、GalNAc部分等)与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3717] 在一些实施方案中，寡核苷酸，能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何脂质。

[3718] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何脂质。

[3719] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含脂质部分。在一些实施方案中，脂质部分通过与脂质的缀合掺入。在一些实施方案中，脂质是脂肪酸。在一些实施方案中，寡核苷酸与脂肪酸缀合。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含与种子区域中的核苷酸缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含与种子后区域中的核苷酸缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸处(从5′-末端开始计数)缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在第9或第11个核苷酸处(从5′-末端开始计数)缀合的脂质。在一些实施方案中，寡核苷酸在碱基处与脂肪酸缀合。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在第9或第11个核苷酸处(从5′-末端开始计数)的碱基处缀合的脂质。

[3720] 在一些实施方案中，脂肪酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含10个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含11个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含12个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含13个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含14个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含15个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含16个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含17个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含18个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含19个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含20个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含21个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含22个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含23个或更多个碳原子。在一些实

施方案中，脂肪酸包含24个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含25个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含26个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含27个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含28个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含29个或更多个碳原子。在一些实施方案中，脂肪酸包含30个或更多个碳原子。

[3721] 在一些实施方案中，脂质是棕榈酸。在一些实施方案中，脂质是硬脂酸或喇叭藻酸。在一些实施方案中，脂质是硬脂酸。在一些实施方案中，脂质是喇叭藻酸。

[3722] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。

[3723] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3724] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3725] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。

[3726] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。

[3727] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3728] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3729] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。

[3730] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。

[3731] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂族链。

[3732] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3733] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选

地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。

[3734] 在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{80}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3735] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3736] 在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3737] 在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3738] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3739] 在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3740] 在一些实施方案中，脂质包含未取代的C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3741] 在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3742] 在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3743] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3744] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{30}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3745] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{20}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3746] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{16}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3747] 在一些实施方案中，脂质包含C_{12}-C_{16}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3748] 在一些实施方案中，脂质包含C_{14}-C_{16}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。

[3749] 在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。

[3750] 在一些实施方案中，脂质选自由以下组成的组：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。

[3751] 在一些实施方案中，脂质不与寡核苷酸缀合。

[3752] 在一些实施方案中，脂质与寡核苷酸缀合。

[3753] 在一些实施方案中，脂质通过接头与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，接头具有-L-的结构。

[3754] 在一些实施方案中，靶向部分与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个靶向部分。在一些实施方案中，靶向部分通过接头缀合。

[3755] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个脂质部分和一个或多个靶向部分。

[3756] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质。在一些实施方案中，所提供的

单链RNAi剂包含脂质部分，其中所述脂质是C_{16}直链。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是棕榈酸。

[3757] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含与碱基缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是与碱基缀合的C_{16}直链。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是与碱基缀合的棕榈酸。

[3758] 在一些实施方案中，本公开涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中，脂质是硬脂酸或喇叭藻酸。在一些实施方案中，脂质与寡核苷酸缀合。

[3759] 在一些实施方案中，脂质与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中，所述性质是增加的活性(例如，增加的介导单链RNA干扰的能力)或改善的组织分布。在一些实施方案中，脂质缀合改善了活性。在一些实施方案中，脂质缀合改善了向一种或多种靶组织的递送。在一些实施方案中，所述组织是肌肉组织。在一些实施方案中，所述组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或隔膜。

[3760] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过25个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过30个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过35个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过40个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过45个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过50个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过55个碱基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸的长度不超过60个碱基。在一些实施方案中，U被T替代，或者反之亦然。

[3761] 在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C80饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C1-C6亚烷基、C1-C6亚烯基、C1-C6杂脂族部分、-C(R)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)2-、-S(O)2N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C1-4脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C1-C6亚烷基、C1-C6亚烯基、C1-C6杂脂族部分、-C(R)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)2-、-S(O)$_2$N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C1-4脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C40饱和或部分不饱和的脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C1-C6亚烷基、C1-C6亚烯基、C1-C6杂脂族

部分、-C(R)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)2-、-S(O)$_2$N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C1-4脂族基团取代。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C10-C80直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含未取代的C10-C40直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含不超过一个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含两个或更多个任选取代的C10-C60直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C10-C40直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C10-C40直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C1-4脂族基团取代。在一些实施方案中，所述脂质选自由以下组成的组：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。在一些实施方案中，所述脂质不与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中，所述脂质与寡核苷酸缀合。

[3762] 在一些实施方案中，脂质与寡核苷酸的缀合令人惊讶地改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中，所述性质是增加的活性(例如，增加的介导单链RNA干扰的能力)或改善的组织分布。在一些实施方案中，所述组织是肌肉组织。在一些实施方案中，所述组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或隔膜。在一些实施方案中，包含脂质部分的寡核苷酸形成例如胶束。在一些实施方案中，例如在一个或多个附图中示出了示例性的改善的性质。

[3763] 在一些实施方案中，当在小鼠中测定示例性寡核苷酸时，将测试的寡核苷酸经尾静脉以例如10mg/kg、30mg/kg等的测试量静脉内注射到雄性C57BL/10ScSnDMDmdx小鼠(4-5周龄)中。在一些实施方案中，组织在测试时间(例如在注射后第2、7和/或14天等)进行收获，在一些实施方案中，将组织在液氮中新鲜冷冻并在-80℃下保存直至分析。

[3764] 根据本公开，各种测定法可用于评估寡核苷酸水平。在一些实施方案中，使用测试制品系列稀释液作为标准曲线，使用杂交-ELISA来定量组织中的寡核苷酸水平：例如，在一个示例性程序中，用50l的在2.5％$NaHCO_3$(Gibco，25080-094)中的500nM的捕获探针在37℃下涂覆马来酸酐活化的96孔板(Pierce 15110)2小时。然后将板用PBST(PBS+0.1％吐温-20)洗涤3次，并在37℃下用5％脱脂乳-PBST封闭1小时。将测试制品寡核苷酸系列稀释到基质中。用裂解缓冲液(4M胍；0.33％N-月桂基肌氨酸；25mM柠檬酸钠；10mM DTT)稀释这种标准品和原始样品，使得所有样品中的寡核苷酸量均小于100ng/ml。将20l稀释的样品与180l在PBST中稀释的333nM的检测探针混合，然后在PCR仪中变性(65℃，10分钟，95℃，15分钟，4℃)。将50l变性样品一式三份分配在封闭的ELISA板中，并在4℃下温育过夜。PBST洗涤3次

后，每孔加入50l在PBST中的1:2000链霉亲和素-AP，并在室温下温育1小时。用PBST彻底洗涤之后，加入100l的AttoPhos(Promega S1000)，在室温下于黑暗中温育10分钟，并在酶标仪(Molecular Device,M5)荧光通道:Ex435nm,Em555nm上读数。根据标准曲线通过4参数回归计算样品中的寡核苷酸。

[3765] 如本公开中所描述和证明的，在一些实施方案中，脂质缀合改善了向组织的递送。在一些实施方案中，脂质缀合改善了向肌肉的递送。在一些实施方案中，脂质缀合包括与脂肪酸的缀合。在一些实施方案中，寡核苷酸与喇叭藻酸缀合。在一些实施方案中，与喇叭藻酸的缀合在改善寡核苷酸向肌肉的递送方面特别有效。

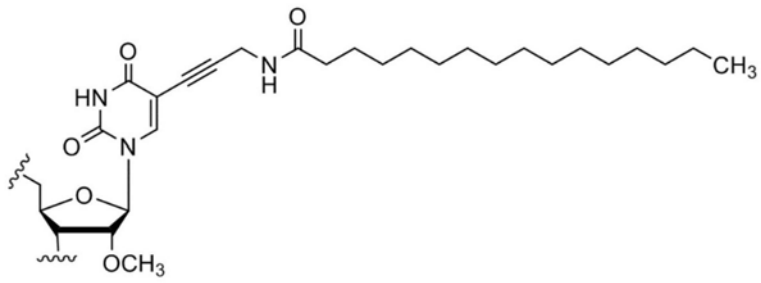
[3766] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸在血浆和组织匀浆中都是稳定的。

[3767] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在位置9或11处(从5′-末端开始计数)缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)缀合的C_{16}直链。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)缀合的棕榈酸。

[3768] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与碱基缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与碱基缀合的C_{16}直链。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与碱基缀合的棕榈酸。

[3769] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与U碱基缀合的脂质。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与U碱基缀合的C_{16}直链。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂包含脂质，其中所述脂质是在位置9或11处(从5′-末端开始计数)与U碱基缀合的棕榈酸。

[3770] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi包含ImU或5′-脂质-2′OMeU的结构。

[3771] 

此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7302、WV-7303、WV-7304和WV-7305，表88。

[3772] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含任何附加化学部分，其包括但不限于描述于以下任一个种的脂质:美国专利号5,614,503;5,780,009;6,074,863;6,258,581;6,489,117;6,677,445;6,828,435;6,846,921;7,416,849;7,494,982;7,981,871;8,106,022;8,148,344;8,318,508;8,389,707;8,450,467;8,507,455;8,703,731;8,828,956;8,901,046;9,107,904;9,352,048;9,370,581;9,370,582;9,387,257;9,388,415;9,388,416;9,393,316和9,404,112。

[3773] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低

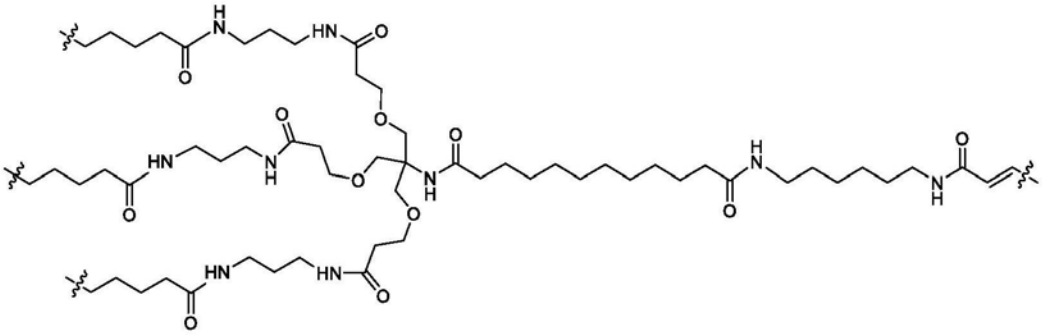
的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何脂质。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何脂质与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、GalNAc部分等；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3774] 与寡核苷酸缀合的任选的附加化学部分：碳水化合物部分或双环缩酮，包括但不限于GalNAc部分

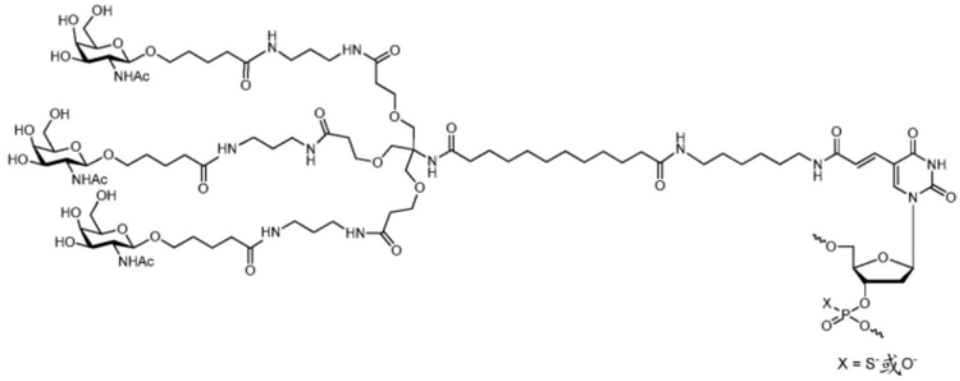
[3775] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物包含一个或多个碳水化合物或碳水化合物部分或双环缩酮部分。在一些实施方案中，碳水化合物部分是碳水化合物。在一些实施方案中，碳水化合物部分是或包含直接或间接与寡核苷酸缀合的碳水化合物。在一些实施方案中，碳水化合物部分有助于寡核苷酸靶向递送到所需位置，例如细胞、组织、器官等。在一些实施方案中，所提供的碳水化合物部分有助于向肝的递送。如本领域普通技术人员所了解的，文献中描述了各种碳水化合物部分，并且可以根据本公开使用。

[3776] 碳水化合物部分可以任选地通过一个或多个二价或多价接头(其可用于将两个或更多个碳水化合物部分连接到寡核苷酸)在各种位置处(例如糖单元、核苷酸间键联单元、核碱基单元等)掺入寡核苷酸中。在一些实施方案中，本公开提供了用于将碳水化合物掺入寡核苷酸中的技术。在一些实施方案中，本公开提供了用于任选地通过一个或多个接头在核碱基单元处掺入(作为在核苷酸间键联和/或糖单元处掺入的替代和/或补充)碳水化合物部分的技术，从而提供巨大的灵活性和/或改善的性质和/或活动。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含至少一个碳水化合物部分，其任选地通过接头在核碱基单元处掺入寡核苷酸中。

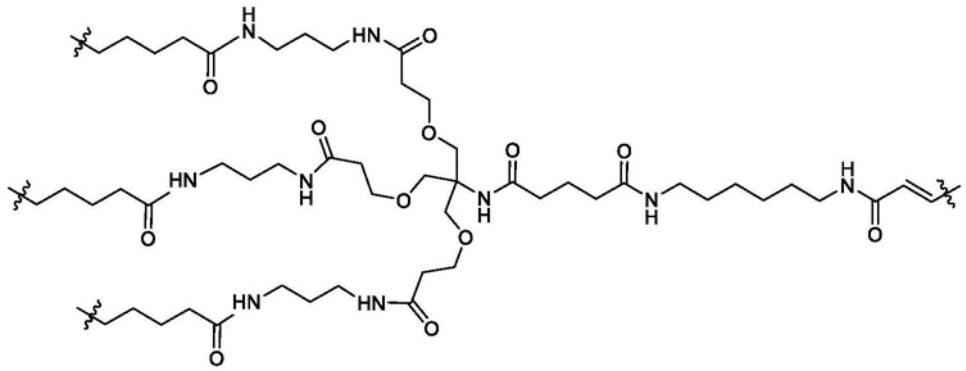
[3777] 在一些实施方案中，接头是L^M，其中L^M是共价键，或者选自以下的二价或多价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy替代。在一些实施方案中，L^M是二价的。在一些实施方案中，L^M是多价的。在一些实施

方案中，L^M是  ，

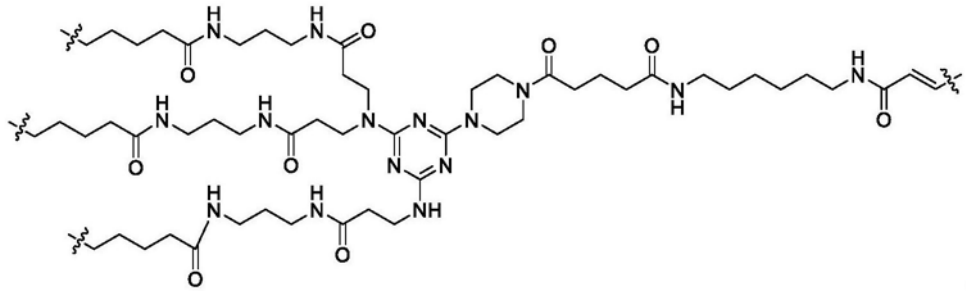
其中L^M直接键合到核碱基，例如，在以下中：

[3778] 

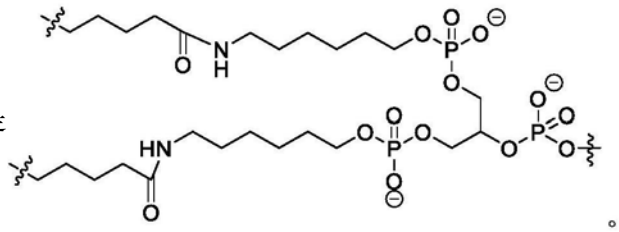
在一些实施方案中，L^M是

[3779]  。

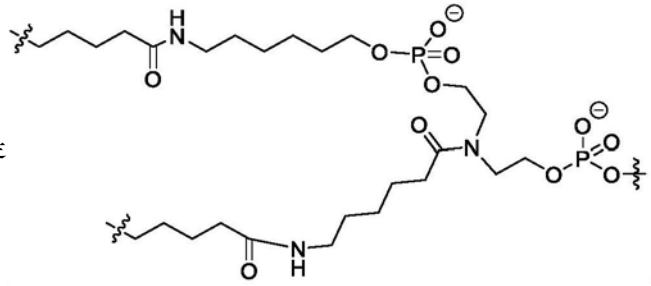
[3780] 在一些实施方案中，L^M是

[3781]  。

[3782] 在一些实施方案中，L^M是

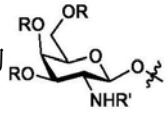
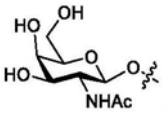
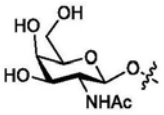
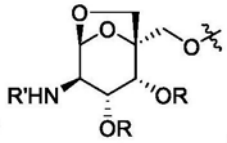
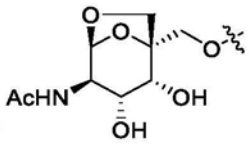


[3783] 在一些实施方案中，L^M是



[3784] 在一些实施方案中，碳水化合物部分或双环缩酮或双环缩酮部分是R^{CD}，其中R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代。在一些实施方案中，R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子独立地被四价单糖、二糖或多糖部分替代。在一些实施方案中，R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团：C_{1-100}脂族基团和具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C_{1-100}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子独立地被四价GalNac

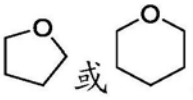
部分或四价的GalNac衍生物部分替代。

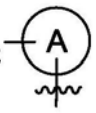
[3785] 在一些实施方案中，R^{CD}是任选取代的  。在一些实施方案中，R′是-C(O)R。在一些实施方案中，R^{CD}是单糖部分。在一些实施方案中，R^{CD}是单价GalNAc部分。在一些实施方案中，R^{CD}是  。在一些实施方案中，R^{CD}是任选取代的  。在一些实施方案中，R^{CD}是任选取代的  。在一些实施方案中，R′是-C(O)R。在一些实施方案中，R^{CD}是任选取代的  。在一些实施方案中，R^{CD}是二糖部分。在一些实施方案中，R^{CD}是多糖部分。

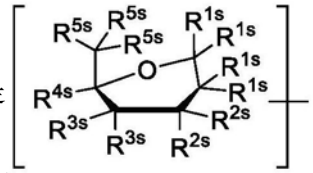
[3786] 在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的任选取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是选自以下的任选取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是选自以下的任选取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中至少一个杂原子是氧。在一些实施方案中，R^G是取代的，并且每个R^G的至少一个取代基通过氧原子键合到R^G。在一些实施方案中，R^G是取代的，并且每个R^G的至少一个取代基通过氮原子键合到R^G。在一些实施方案中，R^G独立地是取代的，并且每个R^G的每个碳原子独立地通过氧或氮原子键合到取代基。在一些实施方案中，R^G独立地是取代的，并且每个R^G的每个碳原子独立地通过氧或氮原子键合到取代基。在一些实施方案中，R^G是具有1-10个氧原子的任选取代的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^G是具有一个氧原子的任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中，每个R^G独立地是具有1-10个氧原子的任选取代的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^G独立地是具有一个氧原子的任选取代的3-6元杂环基。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的每个碳独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的两个或更多个碳原子独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的两个或更多个碳原子独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的三个或更多个碳原子独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的四个或更多个碳原子独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的五个或更多个碳原子独立地键合到氧或氮原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的两个或更多个碳原子独立地键合到氧原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的三个或更多个碳原子独立地键合到氧原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的四个或更多个碳原子独立地键合到氧原子。在一些实施方案中，R^G的杂环基环的五个或更多个碳原子独立地键合到氧原子。在一些实

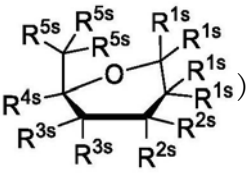
施方案中，R^G-H是包含a-CHO或-C(O)-基团的C_{3-20}多元醇。

[3787] 在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中1-20个取代基是R基团。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中1-20个取代基是-OR或-N(R)$_2$基团。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中1-20个取代基是-OH和-N(R)$_2$。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中1-20个取代基是-OH和-NHR。在一些实施方案中，R^{CD}具有R^G-L-的结构，其中R^G是-H，或选自以下的取代的基团：C_3-C_{20}脂环族，以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基，其中1-20个取代基是-OH和-NHC(O)R。

[3788] 在一些实施方案中，R^G是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的取代的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^G是具有1-10个独立地选自氧和氮的杂原子的取代的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^G是具有1-10个氧的取代的3-20元杂环基。在一些实施方案中，R^G是取代的  或。在一些实施方案中，R^G是取代的  。在一些实施方案中，R^G是取代的  。

[3789] 在一些实施方案中，R^G是  ，其中变量各自独立地如本公开所述。在一些实施方案中，t是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中，t是至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中，t是至少1。在一些实施方案中，t是至少2。在一些实施方案中，t是至少3。在一些实施方案中，t是至少4。在一些实施方案中，t是至少5。在一些实施方案中，t是至少6。在一些实施方案中，R^{1s}各自独立地是-OR′或-N(R′)$_2$。在一些实施方案中，R′各自独立地是-C(O)R。在一些实施方案中，R^{1s}各自独立地是-OR′或-NHR′。在一些实施方案中，R^{1s}各自独立地是-OH或-NHR′。在一些实施方案中，R^{1s}各自独立地是-OH或-NHC(O)R。在一些实施方案中，环A是任选取代的  或  。在一些实施方案中，环A是任选取代的  。在一些实施方案中，环A是任选取代的  。

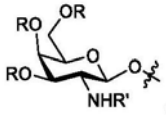
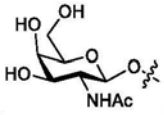
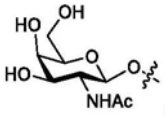
[3790] 在一些实施方案中，R^G是  ，其中变量各自独立地如本公开所

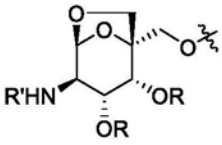
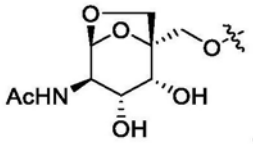
述(即,R^G-H是 )。在一些实施方案中,R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的至少1、2、3、4、5或6个独立地是-OR′或-N(R′)$_2$。在一些实施方案中,R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的至少1、2、3、4、5或6个独立地是-OR′或-NHR′。在一些实施方案中,R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的至少1、2、3、4、5或6个独立地是-OH或-NHR′。在一些实施方案中,R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的至少1、2、3、4、5或6个独立地是-OH或-NHC(O)R。在一些实施方案中,R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}中的至少1、2、3、4、5或6个独立地是-OH。

[3791] 在一些实施方案中,R^G的脂环族或杂环的每个环碳原子独立地是取代的。在一些实施方案中,R^G的脂环族或杂环的不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过1个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过2个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过3个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过4个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过5个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过6个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过7个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过8个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过9个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,不超过10个环碳原子是未取代的。在一些实施方案中,R^G的脂环族或杂环的不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过1个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过2个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过3个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过4个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过5个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过6个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过7个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过8个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过9个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过10个环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,R^G的脂环族或杂环的不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过1个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过2个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过3个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过4个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过5个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过6个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过7个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过8个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过9个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,不超过10个环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中,R^G的脂环族或杂环的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过10%的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过20%的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过30%的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过40%的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中,不超过50%的环碳原子是未被-

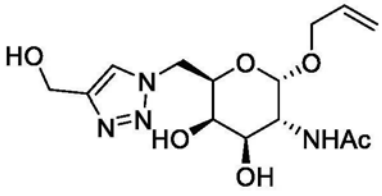
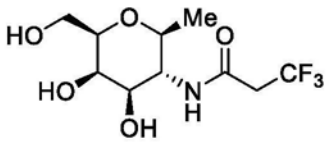
OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，不超过60％的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，不超过70％的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，不超过80％的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，不超过90％的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，不超过95％的环碳原子是未被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的不超过10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或95％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过10％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过20％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过30％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过40％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过50％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过60％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过70％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过80％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过90％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，不超过95％的环碳原子是未被-OH取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的每个环碳原子独立地是取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少1个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少2个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少3个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少4个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少5个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少6个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少7个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少8个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少9个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，至少10个环碳原子是取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少1个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少2个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少3个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少4个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少5个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少6个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少7个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少8个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少9个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少10个环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少1个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少2个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少3个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少4个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少5个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少6个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少7个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少8个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少9个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少10个环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或95％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少10％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少20％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少30％的环碳

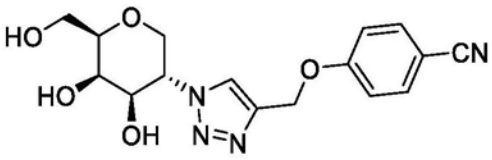
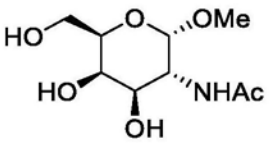
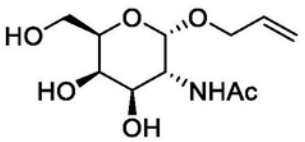
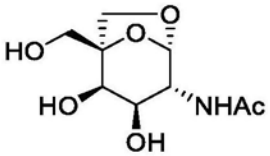
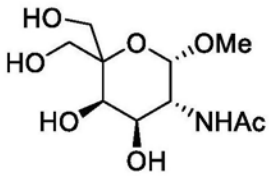
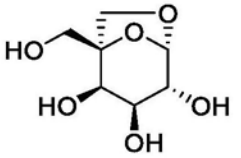
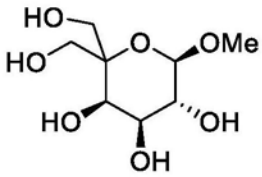
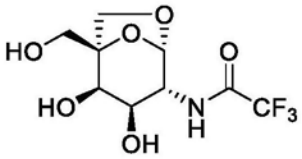
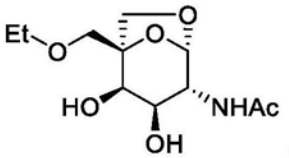
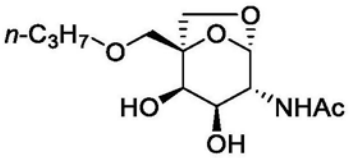
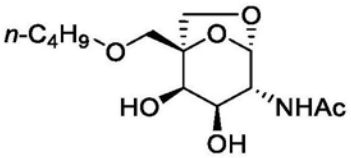
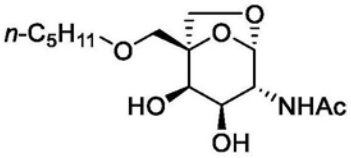
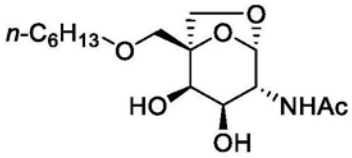
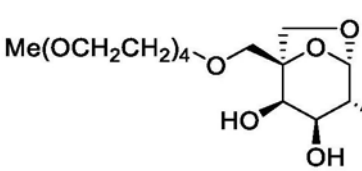
原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少40％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少50％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少60％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少70％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少80％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少90％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少95％的环碳原子是被-OH或-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，R^G的脂环族或杂环的至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或95％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少10％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少20％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少30％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少40％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少50％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少60％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少70％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少80％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少90％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少95％的环碳原子是被-OH取代的。在一些实施方案中，至少一个环碳原子是被-N(R′)$_2$取代的。在一些实施方案中，至少一个环碳原子是被-NHC(O)R取代的。在一些实施方案中，至少一个环碳原子是被-NHC(O)R取代的，其中R是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，至少一个环碳原子是被-NHAc取代的。

[3792] 在一些实施方案中，R^G是任选取代的  。在一些实施方案中，R′是-C(O)R。在一些实施方案中，R^G是  。在一些实施方案中，R^G是任选取代的  。

[3793] 在一些实施方案中，R^G是任选取代的  。在一些实施方案中，R′是-C(O)R。在一些实施方案中，R^G是任选取代的  。

[3794] 在一些实施方案中，R^{CD}或R^G具有这样的结构使得R^{CD}-H或R^G-H为

 、  、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

在一些实施方案中，R^{CD}或R^{G}具有这样的结构，使得R^{CD}-H或R^{G}-H为去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体。各种其他ASGPR受体是本领域已知的，并且可以根据本公开来使用。在一些实施方案中，所述的碳水化合物部分可用于将所提供的寡核苷酸靶向递送到肝脏。

[3795] 在一些实施方案中，L是共价键。在一些实施方案中，L是二价的任选取代的C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元独立且任选地被-O-替代。在一些实施方案中，L是-O-CH_2-。

[3796] 在一些实施方案中，R^{CD}是是R^{G}-H的寡聚或聚合部分，其中R^{G}各自独立地如本公开所述。

[3797] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含本文所述或本领域已知的任何靶向部分。在一些实施方案中，寡核苷酸是单链RNAi剂。

[3798] 在一些实施方案中，靶向部分是去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体。

[3799] 在一些实施方案中，靶向部分是公开于以下中的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体：Sanhueza等J.Am.Chem.Soc.，2017，139(9)，第3528-3536页。

[3800] 在一些实施方案中，靶向部分是公开于以下中的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体：Liras等US 20160207953。

[3801] 在一些实施方案中，靶向部分是公开于以下中的取代的6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二醇衍生物：Liras等US 20160207953。

[3802] 在一些实施方案中，靶向部分是公开于以下中的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的配体：Liras等US 20150329555。

[3803] 在一些实施方案中，靶向部分是公开于以下中的取代的6,8--二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二醇衍生物：Liras等US 20150329555。

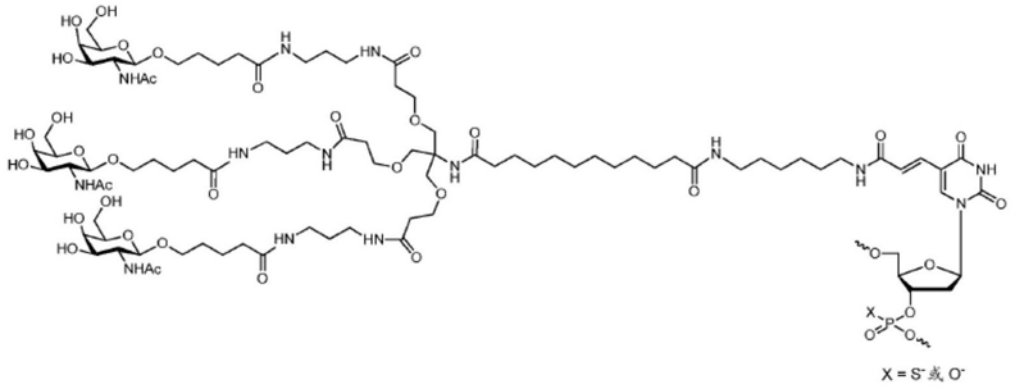
[3804] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于碳水化合物部分、双环缩酮、靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等。在一些实施方案中，碳水化合物是如本文所述或本领域已知的任何碳水化合物或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，脂质是如本文所述或本领域已知的任何脂质或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加化学部分(包括但不限于碳水化合物部分、靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等)与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3805] 在一些实施方案中，与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的附加的化学部分是GalNAc部分。在一些实施方案中，与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的附加的化学部分是GalNAc部分，其在位置N1至N27中的任一个处缀合。

[3806] 在一些实施方案中，与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的附加的化学部分是通过接头与5′-H T缀合的GalNAc部分。在一些实施方案中，与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的附加的化学部分是通过接头与5′-HT缀合的GalNAc部分，其在位置N1至N27中的任一个处缀合。

[3807] 在一些实施方案中，附加的化学部分是在位置N1至N27的任一个处的GaNC6T(也称为TGaNC6T，或GalNAc部分通过氨基C6接头与5′H T的缀合)。

[3808] 在一些实施方案中，附加的化学部分是GaNC6T，例如，GalNAc部分通过氨基C6接头与5′H T的缀合(例如，在倒数第二个或倒数第三个核苷酸[5′至3′计数]处；例如，3′-末端二核苷酸的5′核苷酸(例如，3′-末端二核苷酸的5′核苷酸是3′-末端二核苷酸的两个核苷酸，更靠近寡核苷酸的5′-末端的核苷酸)或紧靠3′-末端二核苷酸的5′核苷酸的5′的核苷酸；其中，例如，如果yz＝1，则倒数第二个位置是N26；如果wz＝1且yz＝1，则倒数第三个位置是N25)：

[3809] 

[3810] 作为非限制性实例，参见：WV-3068，表13和25；WV-3069，表25；WV-3245；WV-3248；WV-3532；WV-6035；WV-6036；WV-6037；WV-6038；和WV-6039。

[3811] 在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含将GalNAc部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的接头。在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含将GalNAc部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的接头，其中所述接头连接在糖的2′位置。在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含将GalNAc部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的接头，其中所述接头连接到碱基。在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含将GalNAc部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的接头，其中所述接头连接到T碱基。在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含将GalNAc部分与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合的接头。

[3812] 在一些实施方案中，连接GalNAc部分的接头是可生物切割的接头。这种接头允许GalNAc部分的细胞内去除，使得GalNAc部分将不会干扰Ago-2活性或RNA干扰。

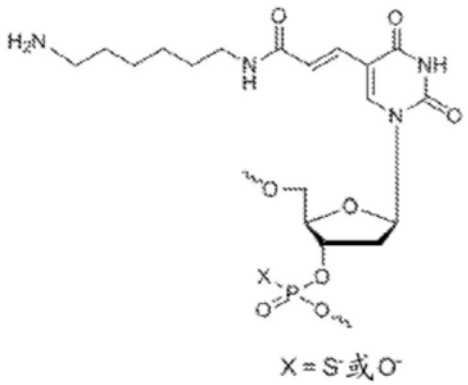
[3813] 在一些实施方案中，GalNAc部分在倒数第二个或倒数第三个核苷酸处与寡核苷酸或单链RNAi剂缀合。

[3814] 在一些实施方案中，可以将GalNAc部分在单链RNAi剂的倒数第二个核苷酸(3′-末端二核苷酸的更5′位置)处或在单链RNAi剂的倒数第三个核苷酸(最接近3′-末端二核苷酸的5′的核苷酸)处缀合。不希望受任何特定理论的束缚，本公开表明单链RNAi剂的倒数第二个或倒数第三个核苷酸(例如3′-末端二核苷酸的更5′位置)可以与Ago-2的凹坑相邻，并且GalNAc部分可能能够插入所述凹坑，使得GalNAc部分不干扰Ago-2活性。不希望受任何特定理论的束缚，本公开表明如果GalNAc部分连接在倒数第二个或倒数第三个核苷酸处，则可能没有必要切割GalNAc部分以允许RNAi活性，因此可以接受使用更稳健的不可生物裂解的接头将GalNAc部分连接到寡核苷酸或单链RNAi剂。因此，更稳健的接头较不易被切割，从而增加了GalNAc部分将增加寡核苷酸或单链RNAi剂的递送的可能性。

[3815] 在一些实施方案中，GalNAc部分通过AMC6接头连接。

[3816] 在一些实施方案中，GalNAc部分通过连接在T碱基处的AMC6接头(AMC6T)连接。

[3817] 在一些实施方案中，AMC6T具有以下结构：

[3818] 

[3819] 在一些非限制性实例中,AMC6T是倒数第二个或倒数第三个核苷酸[5′至3′计数];例如3′-末端二核苷酸的5′核苷酸,或紧靠3′-末端二核苷酸的5′核苷酸的5′的核苷酸;其中,例如,如果yz＝1,则倒数第二个位置是N26,如果wz＝1且yz＝1,倒数第三个位置是N25。参见例如,WV-2154和WV-2155,表23;以及WV-2156和WV-2157,表24。

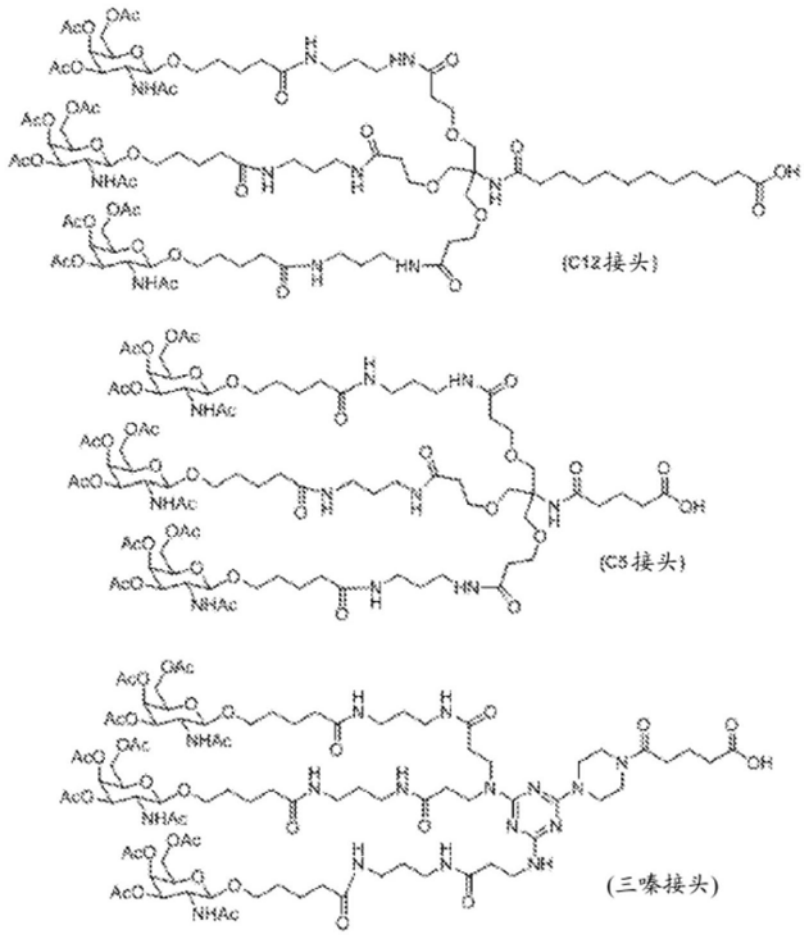
[3820] 包含AMC6T的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2818,表13;以及WV-2709、WV-2711、WV-2820、WV-3525、WV-3526、WV-3528、WV-6043至WV-6050、WV-7498至WV-7505、WV-6504、WV-6505和WV-7323至WV-7326。

[3821] 在单链RNAi剂的一些实施方案中,单链RNAi剂在倒数第二个或倒数第三个核苷酸处包含AMC6T。此类单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-2818,表13;以及WV-2709、WV-2711、WV-2820、WV-3525、WV-3526、WV-3528、WV-6043至WV-6050、WV-7498至WV-7505、WV-6504、WV-6505和WV-7323至WV-7326。

[3822] 如本文所公开的,GaNC6T是有效的单链RNAi剂中的组分。在一些非限制性实例中,GaNC6T在倒数第二个或倒数第三个核苷酸处[5′至3′计数];例如3′-末端二核苷酸的5′核苷酸,或紧靠3′-末端二核苷酸的5′核苷酸的5′的核苷酸;其中,例如,如果yz＝1,则倒数第二个位置是N26,如果wz＝1且yz＝1,倒数第三个位置是N25。在本文公开的一些非限制性实例中,GaNC6T在21个核苷酸中的位置20(从5′-末端开始计数)或25个核苷酸中的位置24(从5′-末端开始计数)处。参见例如,WV-3068和WV-3069,表13和25;WV-3243、WV-3245、WV-3248、WV-3532。

[3823] 在一些实施方案中,将寡核苷酸或单链RNAi剂与三天线GalNAc酸缀合(例如,通过C10、C3或三嗪接头):

[3824]



[3825] 这些结构表示受保护的型式,因为它们包含-OAc(-O-乙酸酯基团)。在一些实施方案中,在化合物与寡核苷酸缀合后的去保护过程中除去Ac基团。在一些实施方案中,例如,如实施例37B中所述,用浓缩的氢氧化铵进行去保护。在这些结构的去保护版本中,-OAc被-OH替代。

[3826] 在一些实施方案中,GalNAc部分在5′-末端(N1位置)缀合。参见例如WV-3249。

[3827] 将这些附加的化学部分中的每一个(三天线GalNAc酸,各自具有C12、C5或三嗪接头)与靶向因子XI(FXI)的寡核苷酸缀合,所述寡核苷酸通过RNA酶H机制起作用。

[3828] 构建了若干种寡核苷酸;每种都包含靶向因子XI(FXI)的寡核苷酸,所述寡核苷酸通过RNA酶H机制起作用,其中每种均与不同的三天线GalNAc酸缀合,各自具有C12、C5或三嗪接头。已经通过实验(数据未示出)揭示出三天线GalNAc酸改善寡核苷酸向肝脏的递送。

[3829] 在一些实施方案中,本公开涉及与三天线GalNAc酸的缀合的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及通过C10、C3或三嗪接头与三天线GalNAc酸的缀合的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及与三天线GalNAc酸缀合的任何寡核苷酸,其中所述寡核苷酸指导由RNA酶H或RNA干扰机制介导的靶转录物的敲低。在一些实施方案中,本公开涉及通过C10、C3或三嗪接头与三天线GalNAc酸缀合的任何寡核苷酸,其中所述寡核苷酸指导由RNA酶H或RNA干扰机制介导的靶转录物的敲低。

[3830] 在一些实施方案中,本公开涉及与三天线GalNAc酸缀合的任何寡核苷酸,其中所述寡核苷酸指导由RNA酶H或RNA干扰机制介导的靶转录物的敲低,其中RNA干扰机制由包含1、2或更多个链的RNAi剂指导。在一些实施方案中,本公开涉及通过C10、C3或三嗪接头与三

天线GalNAc酸缀合的任何寡核苷酸，其中所述寡核苷酸指导由RNA酶H或RNA干扰机制介导的靶转录物的敲低，其中RNA干扰机制由包含1、2或更多个链的RNAi剂指导。

[3831] 另外，本公开示出，在所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸中，单链RNAi剂的5′-末端的第一核苷酸不必与靶转录物的序列的对应部分匹配。

[3832] 使用多种根据本公开的方法，制备并表征能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物是表1A中所列的寡核苷酸类型的单链RNAi剂。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物是图1中所示的任何格式所列的寡核苷酸类型的单链RNAi剂。

[3833] 在一些实施方案中，寡核苷酸能够通过RNA酶H介导的敲低和RNA干扰来指导靶转录物的敲低。这种寡核苷酸在本文中描述为双重机制或杂交寡核苷酸。

[3834] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含任何附加化学部分，其包括但不限于在以下任一项中描述或引用的任何GalNAc部分：5,382,524；5,491,075；5,545,553；5,705,367；5,733,765；5,786,184；5,798,233；5,854,042；5,871,990；5,945,322；6,165,469；6,187,310；6,342,382；6,465,220；6,503,744；6,699,705；6,723,545；6,780,624；6,825,019；6,905,867；6,911,337；7,026,147；7,078,207；7,138,258；7,166,717；7,169,593；7,169,914；7,189,836；7,192,756；7,202,353；7,208,304；7,211,657；7,217,549；7,220,848；7,238,509；7,338,932；7,371,838；7,384,771；7,462,474；7,598,068；7,608,442；7,682,787；7,723,092；8,039,218；8,137,941；8,268,596；8,871,723；或9,222,080。

[3835] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可以包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、GalNAc部分等。在一些实施方案中，GalNAc部分是如本文所述或本领域已知的任何GalNAc或其变体、衍生物或修饰。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何任选的附加化学部分(包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、GalNAc部分等)与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3836] 双重机制或杂效寡核苷酸

[3837] 在一些实施方案中，寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何寡核苷酸的结构元件。

[3838] 如本文所公开的，一些寡核苷酸能够通过RNA酶H介导的敲低和RNA干扰来指导转录物靶标的敲低。

[3839] 如本文所公开的，一些寡核苷酸(包括但不限于本文所述的作为双重机制或杂交

寡核苷酸或杂交RNAi剂的那些寡核苷)能够同时通过RNA酶H介导的敲低和RNA干扰来指导转录物靶标的敲低。

[3840] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开表明,杂交寡核苷酸可以对能够仅通过RNA酶H介导的敲低来指导敲低的寡核苷酸或能够仅通过RNA干扰来指导敲低的寡核苷酸具有特定的优势。例如,如果将若干种杂交寡核苷酸引入同一细胞,则一些但不是全部杂交寡核苷酸可参与RISC途径;那些不参与RISC途径的杂交寡核苷酸可以参与RNA酶H介导的途径。例如,如果将若干种杂交寡核苷酸引入同一细胞,则一些但不是全部杂交寡核苷酸可参与RNA酶H介导的途径;那些不参与RISC途径的杂交寡核苷酸可以参与RISC途径。不希望受任何特定理论的束缚,本公开表明,与能够仅通过RNA酶H介导的敲低来指导敲低的寡核苷酸或能够仅通过RNA干扰来指导敲低的寡核苷酸相比,杂交寡核苷酸能够介导更有效的敲低,因为所述杂交寡核苷酸能够同时通过两种途径指导敲低。在至少一些细胞中,细胞隔室与细胞隔室之间的RNA酶H活性和RNA干扰水平可能不同。在一些实施方案中,杂交寡核苷酸可通过RNA酶H介导的敲除或RNA干扰在各种细胞隔室中指导敲低。在一些实施方案中,如果RNA酶H被寡核苷酸饱和,则过量的寡核苷酸可用于RNA干扰介导的敲低。在一些实施方案中,如果Ago-2被寡核苷酸饱和,则过量的寡核苷酸可用于RNA酶H介导的敲除。

[3841] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含同时允许通过RNA酶H介导的敲低和通过RNA干扰的敲低的结构。

[3842] 据报道,RNA酶H和RNAi均涉及靶mRNA的敲低,但是它们涉及不同的机制。据报道,RNA酶H天然涉及单链DNA分子,所述分子与mRNA靶标结合并通过空间位阻翻译或通过RNA/DNA双链体充当RNA酶H(其切割mRNA靶标)的底物来降低表达。

[3843] 相比之下,据报道,RNAi天然涉及由Dicer天然产生的双链RNA分子,其带有两个3′突出端,包括反义链和有义链。在双链体解链时将链分开,并将反义链掺入包括Argonaute-2在内的RISC(RNA干扰沉默复合物)中。反义链充当RISC识别并切割互补mRNA靶标的向导。如本文所示,尽管单链RNAi剂不是由Dicer天然产生的,但是某些形式的单链RNAi剂也是有效的。

[3844] 据报道,RNA酶H和RISC天然更喜欢两种在结构上不同的分子。RNA酶H天然使用单链DNA分子靶向mRNA靶标,从而形成DNA/RNA双链体。据报道,RISC据报道天然使用单链RNA反义链靶向mRNA靶标,从而形成RNA/RNA双链体。Crooke等1995 Biochem.J.312:599-608;以及Elbashir等Nature 2001 411:494。

[3845] Crooke等1995 Biochem.J.312:599-608还报道,已结晶并研究了大肠杆菌RNA酶H1,并且据报道优选的底物是RNA/DNA双链体。在DNA链中,据报道2′-修饰(诸如2′-OMe和2′-F)降低或消除了RNA酶H活性。另外,据报道,对于RNA干扰,DNA完全替代RNA消除了双链RNAi剂的RNA干扰活性。Elbashir等2001 EMBO J.20:6877-6888。因此,据报道,RNA酶H介导的敲低据报道需要一段DNA(2′-脱氧),而RNA干扰可通过用DNA(2′-脱氧)替代一段核苷酸来消除。

[3846] 相比之下,如本文所示,2′-OMe和2′-F修饰高度适用于单链RNAi剂。参见例如,WV-2112,表2;WV-2113、WV-2146和WV-2147,表3;WV-4010、WV-4270、WV-4011和WV-4271,表5;以及本文公开的许多其他单链RNAi剂。

[3847] 因此申请人设计并构建了若干种寡核苷酸,其包含:(a)包含2′-修饰的核苷酸的

种子区域;和(b)包含2′-脱氧(2′-脱氧)核苷酸区段的种子后区域。本文示出它们同时通过RNAi和RNA酶H介导的敲低机制起作用。

[3848] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火并介导RNA干扰的种子区域;和(b)包含2′-脱氧(2′-脱氧)区域能够使第二互补靶mRNA区域退火并指导RNA酶H介导的敲低的种子后区域。种子区域可以任选地包含RNA或修饰的核苷酸,例如,具有2′修饰(包括但不限于2′-F、2′-OMe和2′-MOE),其中所述RNA或修饰的核苷酸包含天然糖和/或天然碱基和/或修饰的碱基和/或核苷酸间键联。

[3849] 据报道,至少在一些情况下,有效用于RNA酶H介导的敲低的DNA(2′-脱氧)区域的最小长度为约5个连续的DNA(2′-脱氧);据报道,此最小脱氧长度与使用部分纯化的哺乳动物RNA酶H酶在体外有效激活RNA酶H所需的最小长度相关。Monia等1993 JBC 268:14514-14522。

[3850] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火的种子区域;和(b)包含2′-脱氧区域的种子后区域,其中所述杂交寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,其中所述2′-脱氧区域包含至少5个连续的2′-脱氧。在一些实施方案中,2′-脱氧可以是DNA或修饰的核苷酸,例如具有2′-脱氧的修饰的核苷酸,其中所述DNA或修饰的核苷酸包含天然糖和/或天然碱基,和/或修饰的碱基和/或任何核苷酸间键联。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个核苷酸的连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[3851] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火的种子区域;和(b)包含2′-脱氧区域的种子后区域,其中所述杂交寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,其中所述2′-脱氧区域包含至少5个连续的2′-脱氧。在一些实施方案中,2′-脱氧可以是DNA或修饰的核苷酸,例如具有2′-脱氧的修饰的核苷酸,其中所述DNA或修饰的核苷酸包含天然糖和/或天然碱基,和/或修饰的碱基和/或任何核苷酸间键联。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含一段连续的核苷酸,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,2′-脱氧区域包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个核苷酸的连续的核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧,并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[3852] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开指出WO 2015/107 425已经报道,可以通过指导RNA酶H切割的反义寡核苷酸中的硫代磷酸酯中的手性中心的排列来调节由RNA酶H介导的切割。例如,侧接至少2个或3个Sp的单个Rp的布置可以改变切割样式,使得切割位点的数目减少并且控制RNA酶H介导的切割的位点。

[3853] 在一些实施方案中,杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火的种子区域;和(b)包含2′-脱氧区域的种子后区域,其中所述杂交寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,其中所述2′-脱氧区域包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个核苷酸的连续核苷酸区段,其中每个核苷酸是2′-脱氧并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[3854] 在一些实施方案中，杂交寡核苷酸包含(a)能够与第一互补靶mRNA区域退火的种子区域；和(b)包含2′-脱氧区域的种子后区域，其中所述杂交寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，其中所述2′-脱氧区域包含至少9个核苷酸的连续核苷酸区段，其中每个核苷酸是2′-脱氧并且每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[3855] 在一些实施方案中，第一和第二互补靶mRNA区域是相同靶mRNA的区域。

[3856] 在一些实施方案中，第一和第二互补靶mRNA区域是不同靶mRNA的区域。

[3857] 在杂交寡核苷酸的一些实施方案中，种子区域是：-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-、-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-或-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-(N9-PX9)$_{mz}$-，其中mz＝1。

[3858] 在杂交寡核苷酸的一些实施方案中，种子区域，例如-(N9-PX9)$_{mz}$-(N10-PX10)$_{nz}$-(N11-PX11)$_{pz}$-，包含能够与互补靶mRNA区退火并指导RNA酶H介导的敲低的DNA区域。

[3859] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，在许多情况下，RNA酶H切割与单链DNA结合的单链RNA靶标。在一些实施方案中，杂交寡核苷酸包含单链2′-脱氧部分，其能够结合靶RNA转录物，从而形成RNA酶H的底物。在一些实施方案中，杂交寡核苷酸包含单链2′-脱氧部分(其包含核苷酸间键联，其可以是本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联)，其能够结合靶RNA转录物，从而形成RNA酶H的底物。

[3860] 在一些实施方案中，杂交寡核苷酸包含以下结构，其中种子后区域(例如，种子区域与3′-末端区域之间的区域)由N8-PX8-(N9-PX9)$_{mz}$-(N10-PX10)$_{nz}$-(N11-PX11)$_{pz}$表示，包含多个连续的2′-脱氧。

[3861] 在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少4个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少5个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少6个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少7个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少8个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少9个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少10至20个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续的2′-脱氧的核苷酸的序列。

[3862] 在杂交寡核苷酸的一些实施方案中，种子后区域包含：至少9个连续的2′-脱氧。在单链RNAi剂的一些实施方案中，种子后区域包含：至少10个连续的2′-脱氧。杂交寡核苷酸的非限制性实例包括：WV-2111，表21和24；WV-2113，表3；WV-2114，表29；WV-2146、WV-2147、WV-2148、WV-2149，表3；WV-2152和WV-2153，表29；WV-2156和WV-2157，表24；WV-2819；以及WV-3069，表25。

[3863] 本文在附图和表中作为非限制性实例描述并示出了各种单链RNAi剂和反义寡核苷酸介导RNA干扰或RNA酶H敲低的能力。

[3864] 实验数据(未示出)和在本文其他地方的详细描述证明，推定的双重机制寡核苷酸能够介导RNA干扰和RNA酶H敲低。在两种不同的体外Ago-2测定中测试RNA干扰，并在体外RNA酶H测定中测试RNA酶H敲低。

[3865] 实验使用RNA酶H测定，其中WV-1868(ASO，介导RNA酶H敲低机制)作为阳性对照，并且WV-2110(单链RNAi剂)作为阴性对照。RNA分子WV-2372用作测试底物。在RNA酶H测定中，双重机制寡核苷酸WV-2111介导RNA酶H敲低。

[3866] 在一些实施方案中，寡核苷酸，同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可包含本文所述或本领域已知的任何寡核苷酸的结构元件。在一些实施方案中，寡核苷酸，同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸，可包含本文所述或本领域已知的任何寡核苷酸的任何结构元件与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；种子区域；种子后区域；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；长度；GC含量；任选的附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、GalNAc部分等；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3867] 等位基因特异性抑制

[3868] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制(或等位基因特异性敲低)。

[3869] 在一些实施方案中，在一些疾病状态下，患者(例如人类患者)可包含相同基因的两个拷贝，其中一个拷贝是野生型(与疾病无关)，而在另一条染色体上的另一个拷贝具有突变(与疾病有关)。在一些实施方案中，野生型和突变型等位基因可以通过突变处的特定序列来区分，或者可以通过有害突变之外(例如在SNP处)的序列来区分。同时将突变型和野生型等位基因敲低有时是不需要的，因为野生型基因的表达可能是必要的或有益的，而突变型基因的表达可能是有害的或与疾病有关的。

[3870] 在一些实施方案中，可以设计靶序列，其优先于野生型转录物识别突变型转录物(例如，包含有害突变或靶向的SNP的转录物)。

[3871] 在一些实施方案中，在被称为等位基因特异性抑制或等位基因特异性敲低的过程中，等位基因特异性寡核苷酸使突变型等位基因的敲低最大化，同时使野生型等位基因的敲低最小化。在一些实施方案中，寡核苷酸能够选择性地靶向基因的突变型等位基因。在一些实施方案中，与野生型等位基因相比，寡核苷酸能够以至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45或50倍的特异性敲低突变型等位基因。在一些实施方案中，寡核苷酸能够选择性地靶向基因的突变型等位基因，其中所述突变型等位基因由一个等位基因表示，而野生型等位基因由不同的等位基因表示。在一些实施方案中，突变可以是双突变(例如，经

常在同一基因组中一起出现的两个非常接近的突变)。在一些实施方案中,突变在PNPLA3中。在一些实施方案中,突变是PNPLA3中的双突变。在一些实施方案中,I148M突变在PNPLA3中。在一些实施方案中,等位基因特异性寡核苷酸是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,等位基因特异性寡核苷酸是寡核苷酸和单链RNAi剂。在一些实施方案中,等位基因特异性寡核苷酸是具有或包含本文所述的任何格式或结构的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[3872] 在一些实施方案中,在被称为等位基因特异性抑制的过程中,等位基因特异性RNAi剂使突变型等位基因的敲低最大化,同时使野生型等位基因的敲低最小化。在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够选择性地靶向基因的突变型等位基因。在一些实施方案中,与野生型等位基因相比,寡核苷酸或单链RNAi剂能够以至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45或50倍的特异性敲低突变型等位基因。在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够选择性地靶向基因的突变型等位基因,其中所述突变型等位基因由一个等位基因表示,而野生型等位基因由不同的等位基因表示。在一些实施方案中,突变可以是双突变(例如,经常在同一基因组中一起出现的两个非常接近的突变)。在一些实施方案中,突变在PNPLA3中。在一些实施方案中,突变是PNPLA3中的双突变。在一些实施方案中,I148M突变在PNPLA3中。

[3873] 在一些实施方案中,设计等位基因特异性RNAi剂的方法的非限制性实例是将SNP或单核苷酸多态性掺入碱基序列中,其中突变型等位基因由SNP的一个等位基因表示,而野生型等位基因由所述SNP的不同的等位基因表示。在一些实施方案中,SNP可以位于并非疾病有关突变的位点的位置,但是仍然用于区分两个等位基因。

[3874] 在一些实施方案中,设计等位基因特异性RNAi剂的方法的非限制性实例是将突变掺入碱基序列中,其中突变型等位基因由一个等位基因表示,而野生型等位基因由不同的等位基因表示。在一些实施方案中,突变可以是双突变(例如,经常在同一基因组中一起出现的两个非常接近的突变)。在一些实施方案中,突变在PNPLA3中。在一些实施方案中,突变是PNPLA3中的双突变。在一些实施方案中,I148M突变在PNPLA3中。

[3875] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂包含在基因的突变型与野生型等位基因之间区分的SNP或其他序列,并且能够相对于野生型等位基因选择性地敲低突变型等位基因。

[3876] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂的靶序列表示靶转录物的一个等位基因。

[3877] 如本公开所示,所提供的单链RNAi剂能够指导等位基因特异性RNA干扰,其中ssRNAi能够敲低具有一个序列(例如,突变型序列)的靶mRNA,但不能或不能显著地敲低不同序列相关的靶mRNA(例如突变型序列的野生型型式)。在一些实施方案中,突变型和野生型序列在一个碱基位置处不同。在一些实施方案中,突变型和野生型序列在两个碱基位置处不同。在一些实施方案中,突变型和野生型序列在三个碱基位置处不同。

[3878] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够指导针对靶基因的等位基因的RNA干扰,而在相同浓度下不能介导针对靶基因的不同等位基因的RNA干扰。

[3879] 在一些实施方案中,能够指导等位基因特异性抑制的寡核苷酸或单链RNAi剂在其碱基序列中包含在特定位置处的一个或多个SNP。这些特定位置可以是已知或疑似对错配敏感的位置;例如,在这些位置中的一个或多个处的错配可以改变RNAi活性的水平。参见例

如,Miller等2003 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100:7195-7200;Brummelkamp等2002 Cancer Cell 2:243;以及Naito等2004 Nucl.Acids Res.32:W124-W129。在许多情况下,种子区域与mRNA靶标的完全互补对于高RNAi活性是必要的或有益的;相反,在许多情况下,在5′核苷酸部分或3′-末端二核苷酸处不需要互补。在一些实施方案中,等位基因特异性单链RNAi剂在种子区域中具有SNP。

[3880] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够介导等位基因特异性抑制。

[3881] 在一些实施方案中,寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制。

[3882] 在一些实施方案中,单链RNAi剂能够介导等位基因特异性抑制。

[3883] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够介导PNPLA3的等位基因特异性抑制。

[3884] 在一些实施方案中,寡核苷酸能够介导PNPLA3的等位基因特异性抑制。

[3885] 在一些实施方案中,单链RNAi剂能够介导PNPLA3的等位基因特异性抑制。

[3886] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂能够介导APOC3的等位基因特异性抑制。

[3887] 在一些实施方案中,寡核苷酸能够介导APOC3的等位基因特异性抑制。

[3888] 在一些实施方案中,单链RNAi剂能够介导APOC3的等位基因特异性抑制。

[3889] 在一些实施方案中,在一些实施方案中,等位基因特异性单链RNAi剂在种子区域中具有SNP,所述SNP位于种子与3′-末端二核苷酸之间。

[3890] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在任何位置包含一个或多个SNP的碱基序列。

[3891] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19的任何位置包含一个或多个SNP的碱基序列。

[3892] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在种子区域内部的任何位置包含一个或多个SNP的碱基序列。

[3893] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在种子区域外部的任何位置包含一个或多个SNP的碱基序列。

[3894] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在种子后区域中的任何位置包含一个或多个SNP的碱基序列。

[3895] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在以下任一位置包含一个或多个SNP的碱基序列:8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18。

[3896] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在以下任一位置包含一个或多个SNP的碱基序列:14或17。

[3897] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有在以下任一位置包含一个或多个SNP的碱基序列:9或10。

[3898] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有包含两个或更多个SNP的碱基序列。

[3899] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有包含两个SNP的碱基序列。

[3900] 在一些实施方案中,寡核苷酸或单链RNAi剂具有包含两个SNP(位置14和17各一个)的碱基序列。

[3901] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂能够指导针对基因的突变型等位基因的相对于同一基因的野生型等位基因的等位基因特异性抑制。

[3902] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂能够指导针对PNPLA3的突变型等位基因的相对于PNPLA3的野生型等位基因的等位基因特异性抑制。

[3903] 表70A示出了不同的PNPLA3单链RNAi剂指导的体外效能和等位基因特异性抑制。测试的寡核苷酸是：Huh7和Hep3B细胞中的WV-3387。表70B和表70C示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC50。测试的寡核苷酸是：WV-4054和WV-4098。WV-4054具有与在位置14和17处的一对SNP rs738408 T和rs738409 G互补的序列，并且能够介导针对包含这两个SNP的细胞(Huh7)的等位基因特异性RNA干扰。此寡核苷酸在不包含这些SNP而是具有rs738408C和rs738409 C的不同细胞(Hep3B)中在测试浓度下不会介导显著的RNAi干扰。此外，单链RNAi剂WV-4098在测试浓度下还能够敲低互补序列(在Huh7细胞中具有SNP rs738408 T和rs738409 G)，但不能敲低非互补序列(在Hep3B细胞中具有SNP rs738408C和rs738409 C)。

[3904] 表71示出了单链RNAi剂指导的针对PNPLA3的体外效能和等位基因特异性敲低。测试的寡核苷酸是：表71A，WV-2477、WV-3387和WV-4054；表71B，非等位基因特异性对照ASO WV-3387；以及表71C，等位基因特异性ssRNAi WV-4054。

[3905] 表90A至90F示出了靶向PNPLA3的不同寡核苷酸的体外等位基因特异性抑制。表90A示出了测试的寡核苷酸中I148M的双突变，以及测试的寡核苷酸格式的卡通画。针对以下测试具有I148M双突变的寡核苷酸：Hep3B细胞(野生型)和Huh7细胞(具有双突变)。寡核苷酸与脂质体一起递送，并在48小时测试细胞。测试的寡核苷酸是：表90B，WV-7778至WV-7793；WV-3858至WV-3864；表90C，WV-7794至WV-7816；表90D，WV-7817至WV-7839；表90E，WV-7840至WV-7862；表90F，WV-993、WV-3390和WV-4054，其中WV-4054是单链RNAi剂。在这些数据中，所用的寡核苷酸是具有翼-核心-翼格式的反义寡核苷酸，其中所述核心是2′-脱氧硫代磷酸酯(立体化学是无规的)，并且所述翼全部是2′-OMe，全部是2′-MOE，或者全部是具有5′和3′末端LNA的2′-OMe或全部是带有5′和3′末端LNA的2′-MOE。所述翼还是磷酸二酯以及5′和3′端立体无规的硫代磷酸酯。

[3906] 数据证明许多寡核苷酸能够指导等位基因特异性抑制(例如，等位基因特异性敲低)。表90B至90E中所示的寡核苷酸在Huh7细胞中示出突变型等位基因的显著敲低，而在Hep3B细胞中示出野生型等位基因的相对较少的敲低。即使在翼中，单个错配也足以介导等位基因特异性抑制；然而，在至少一些情况下，当DNA核心中同时存在两个错配时，等位基因特异性抑制作用会增加。

[3907] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，在许多情况下，引入立体控制的手性核苷酸间键联(代替立体无规的手核苷酸间键联)可以增加寡核苷酸的等位基因特异性抑制、稳定性、功效、特异性、递送和/或白蛋白结合。

[3908] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个立体纯手性核苷酸间键联。

[3909] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个呈Sp构型的立体纯手性核苷酸间键联。

[3910] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个呈

Sp构型的立体纯手性核苷酸间键联以及一个或多个呈Rp构型的立体纯手性核苷酸间键联。

[3911] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个立体纯硫代磷酸酯。

[3912] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个呈Sp构型的立体纯硫代磷酸酯。

[3913] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个呈Rp构型的立体纯硫代磷酸酯。

[3914] 在一些实施方案中，能够介导等位基因特异性抑制的寡核苷酸包含一个或多个呈Sp构型的立体纯硫代磷酸酯以及一个或多个呈Rp构型的立体纯硫代磷酸酯。

[3915] 在一些实施方案中，能够等位基因特异性抑制靶基因或其基因产物的寡核苷酸可包含本文所述的任何结构或格式。

[3916] 在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可指导等位基因特异性抑制。在一些实施方案中，寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可指导等位基因特异性抑制并且可包含本文所述的任何其他结构元件或修饰，包括但不限于，碱基序列或其部分；糖；碱基；核苷酸间键联；立体化学或其样式；附加的化学部分，包括但不限于靶向部分、脂质部分、碳水化合物部分、GalNAc部分等；5′-末端结构；5′-末端区域；5′核苷酸部分；种子区域；种子后区域；3′-末端区域；3′-末端二核苷酸；3′-末端帽；GC含量；长GC延伸；糖、碱基或核苷酸间键联的修饰样式；其格式或任何结构元件，和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰；并且在一些实施方案中，本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3917] 寡核苷酸的多聚体

[3918] 在一些实施方案中，多聚体包含以下中的两个或更多个：寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸和/或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。

[3919] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物包含一种或多种所提供的寡核苷酸类型的组合。化学和医学领域技术人员将认识到对提供的组合物中的一种或多种类型的所提供的寡核苷酸中的每一种的选择以及量都将取决于所述组合物的预定用途。也就是说，相关领域技术人员将设计所提供的手性控制的寡核苷酸组合物以使其中含有的所提供的寡核苷酸的量和类型导致组合物总体上具有某些所需的特征(例如生物上所需的特征、治疗上所需的特征等)。

[3920] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸类型选自WO/2014/012081和WO/2015/107425中所述的那些类型，其各自的寡核苷酸、寡核苷酸类型、寡核苷酸组合物及其方法以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含选自WO/2014/012081和WO/2015/107425中所述的那些寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[3921] 在一些实施方案中，本公开涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含本文公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由其组成。

[3922] 在一些实施方案中，本公开涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含表1A中列出的或本文其他地方描述的任何单链RNAi剂组合物的

序列或由其组成。

[3923] 在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸(例如单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸)的多聚体的组合物，其至少一个具有如本文所述的结构、序列或其他特征。

[3924] 在一些实施方案中，本公开涉及包含单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸的多聚体的组合物，其中所述多聚体的大小为至少约16kD。

[3925] 在一些实施方案中，本公开涉及包含单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸的多聚体的组合物，并且还包含碳水化合物部分、脂质部分、靶向部分或其他化合物。

[3926] 在一些实施方案中，本公开涉及包含单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸的多聚体的组合物，并且还包含碳水化合物部分、脂质部分、靶向部分或其他化合物，其总重量大小为至少约16kD。

[3927] 在一些实施方案中，多聚体可包含至少2个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少3个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少4个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少5个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少6个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少7个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少8个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少9个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。在一些实施方案中，多聚体可包含至少10个单链RNAi剂、反义寡核苷酸和/或其他寡核苷酸。

[3928] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开表明寡核苷酸的多聚化可以提供具有足以通过淋巴系统转运的总分子量的多聚体。Supersaxo等报道，药物的分子量与经淋巴吸收的剂量比例之间存在线性关系，并且分子量大于16kD的分子主要被淋巴管吸收，淋巴管从皮下注射部位汲取药物。Supersaxo等1990 Pharm.Res.7:167-9。在一些实施方案中，寡核苷酸具有约8kD的分子量。在一些实施方案中，包含多个寡核苷酸的多聚体具有至少约16kD的分子量。

[3929] 不希望受到任何特定理论的束缚，本公开指出，据报道皮下注射被广泛用于药物(包括但不限于口服有效性有限的那些药物)递送，或用作改变或延长释放曲线的手段。McLennan等2005 Drug Disc.Today:Technologies 2:89-96。据报道，皮下注射可将药物递送到皮肤真皮下的间隙区域，药物从此处进入循环系统或淋巴系统；据报道，转运受分子量、粒径、电荷、亲水性以及与间质中组分的相互作用的影响。据报道，药物制剂特征，诸如药物浓度、注射量、离子强度、粘度和pH值，也都在皮下注射部位扩散中发挥作用。McLennan等2005；Paniagua等2012 Lymphology 45:144-153；以及Bagby等2012 Pharmaceutics 4:276-295。

[3930] 在一些实施方案中，调节分子量、粒径、电荷、亲水性，以及与间质中组分的相互作用，药物浓度，注射体积，离子强度，粘度和/或pH中的一种或多种特征以改善或最大化包含寡核苷酸的组合物的功效、生物利用度或递送。

[3931] 如上所述，据报道分子量大于16kD的分子主要被淋巴管吸收。Supersaxo等1990

Pharm.Res.7:167-9。在一些实施方案中，本公开涉及包含寡核苷酸的多聚体的组合物，其中所述多聚体具有至少约16kD的总分子量。在一些实施方案中，本公开涉及包含两种或更多种不同类型或大小的寡核苷酸的多聚体的组合物，其中所述一种或多种不同类型的多聚体具有至少约16kD的总分子量。

[3932] 在一些实施方案中，多聚体中的每个寡核苷酸都可以靶向相同或不同的靶标。在一些实施方案中，其中多聚体中的每个寡核苷酸都可以靶向相同或不同的靶标，所述多聚体的施用可以用于治疗涉及过度表达或多个靶基因的疾病。在一些实施方案中，其中多聚体中的每个寡核苷酸都可以靶向相同或不同的靶标，所述多聚体的施用可以用于治疗涉及不同靶基因的过度表达的不同疾病。

[3933] 在一些实施方案中，多聚体中的每个寡核苷酸都可以靶向相同靶标中的相同序列。在一些实施方案中，多聚体中的每个寡核苷酸都可以靶向相同靶标中的不同序列。

[3934] 表89A中示出了多聚体的非限制性实例。

[3935] 在一些实施方案中，多聚体包含两个或更多个彼此直接连接(例如，通过键或直接键，诸如共价键)或通过接头连接的寡核苷酸。

[3936] 本文所述或本领域已知的任何接头可用于连接多聚体中的寡核苷酸。表89B和89C示出了构建多聚体和使用各种接头的各种方法。

[3937] 在一些实施方案中，包含两个或更多个单链RNAi剂的多聚体具有以下结构：

[3938] 5′-[PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)Vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-L]rn-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)Vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′

[3939] [多聚体类型1]

[3940] 或，

[3941] 5′-[PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)Vz-(N25-PX25)wz-N26-PX26-N27-PX27-L]rn-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)Vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′

[3942] [多聚体类型2]，

[3943] 其中在多聚体类型1和2中：

[3944] rn＝1或更大；L是接头；并且每个PX相同或不同；并且每个N相同或不同；并且每个数字下标(例如mz、nz、pz等)相同或不同。

[3945] 在一些实施方案中,L由具有以下结构的短接头寡核苷酸表示:

[3946] -(N40-PX40)lz-

[3947] 其中lz是0至10;并且如果lz=1或更大,则每个N40相同或不同,并且每个PX40相同或不同。

[3948] 在一些实施方案中,PX40是呈Rp构型的手性核苷酸间键联。

[3949] 在一些实施方案中,PX40是呈Sp构型的手性核苷酸间键联。

[3950] 在一些实施方案中,PX40是呈Rp构型的硫代磷酸酯。

[3951] 在一些实施方案中,PX40是呈Sp构型的硫代磷酸酯。

[3952] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开指出,在至少一些情况下,呈Rp构型的硫代磷酸酯特别容易被核酸酶裂解。因此:在一些实施方案中,接头包含-(N40-PX40)lz-的结构,其中PX40是呈Rp构型的硫代磷酸酯,并且lz=1或更大。在一些实施方案中,接头包含-(N40-PX40)lz-的结构,其中PX40是呈Rp构型的硫代磷酸酯,并且lz=1或更大,或者lz=2或更大,或者lz=3或更大,或者lz=4或更大。

[3953] 在多聚体类型2的一些实施方案中,多聚体基本上是单个长寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含多个较短的寡核苷酸,其通过短接头寡核苷酸连接。在多聚体类型2的一些实施方案中,多聚体基本上是单个长寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含多个较短的寡核苷酸,其通过短接头寡核苷酸连接,其中所述短接头寡核苷酸包含呈Rp构型的一个或多个核苷酸间键联。在多聚体类型2的一些实施方案中,多聚体基本上是单个长寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含多个较短的寡核苷酸,其通过短接头寡核苷酸连接,其中所述短接头寡核苷酸包含呈Rp构型的一个或多个硫代磷酸酯。

[3954] 接头的非限制性实例包括:可切割的接头或可生物降解的接头;不可切割或不可生物降解的接头;包含一个或多个具有呈Rp构型的手性中心的核苷酸间键联的接头;包含一个或多个具有呈Rp构型的手性磷的核苷酸间键联的接头;包含一个或多个呈Rp构型的硫代磷酸酯的接头;包含两个或更多个呈Rp构型的硫代磷酸酯的接头;包含三个或更多个呈Rp构型的硫代磷酸酯的接头;光可切割的接头;1-(5-(N--马来酰亚胺基甲基)-2-硝基苯基)乙醇N-羟基琥珀酰亚胺酯;包含马来酰亚胺基部分的接头;包含N-羟基琥珀酰亚胺酯部分的接头;在碱基处与寡核苷酸缀合的接头;在核苷酸间键联处与寡核苷酸缀合的接头;在糖处缀合的接头;磷酸二酯;磷酸三酯;膦酸甲酯;P3′→N5′氨基磷酸酯;N3′→P5′氨基磷酸酯;N3′→P5′硫代氨基磷酸酯;硫代磷酸酯键联;硫脲接头;C5或C6接头,如美国专利号9,572,891中所述;包含烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的接头;包含取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基的接头;具有美国专利号9,512,163的式(A)的结构的接头;包含C1-C12烃基链的接头;聚乙二醇接头;六甘醇接头;烃基链;取代的烃基链;包含以下中的一个或多个的接头:烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基

烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基或炔基异芳基;包含具有选自以下的氨基酸序列的肽的接头:ALAL、APISFFELG、FL、GFN、R/KXX、GRWHTVGLRWE、YL、GF和FF,其中X是任何氨基酸;包含式-(CH2)wS-S(CH2)m-的接头,其中n和m独立地是0至10的整数;包含低pH不稳定键的接头;包含低pH不稳定键的接头,所述键包含胺、亚胺、酯、苯甲亚胺、氨基酯、二原酸酯、聚磷酸酯、聚磷腈、乙缩醛、乙烯基醚、腙、叠氮甲基-甲基马来酸酐、硫代丙酸酯、被掩蔽的内吞内溶剂或柠康基(citraconyl group);支链接头;对切割剂(例如pH、氧化还原电势或降解分子的存在)敏感的可切割接头;氧化还原可切割接头;基于磷酸酯的可切割接头;包含以下的基于磷酸酯的可切割接头:--O--P(O)(OH)--O--、--O--P(S)(OH)--O--、--O--P(S)(SH)--O--、--S--P(O)(OH)--O--、--O--P(O)(OH)--S--、--S--P(O)(OH)--S--、--O--P(S)(OH)--S--、--S--P(S)(OH)--O--、--O--P(O)(H)--O--、--O--P(S)(H)--O--、--S--P(O)(H)--O--、--S--P(S)(H)--O--、--S--P(O)(H)--S--或--O--P(S)(H)--S--;酸可切割接头;基于酯的接头;基于肽的可切割接头;以及包含任何这些接头的部分。

[3955] 在一些实施方案中,接头包含比靶向寡核苷酸更易于被哺乳动物提取物中的肽链内切酶切割的多肽。在一些实施方案中,肽链内切酶是胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、弹性蛋白酶、嗜热菌蛋白酶、胃蛋白酶或肽链内切酶V8。在一些实施方案中,肽链内切酶是组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶L、组织蛋白酶C、木瓜蛋白酶、组织蛋白酶S或内体酸性胰岛素酶。

[3956] 各种接头和寡核苷酸的多聚化方法作为非限制性实例描述于:美国专利号9,370,582;9,371,348;9,512,163;9,572,891;和6,031,091;以及国际公布专利申请WO1998000435;WO2014043544;和WO2013040429。

[3957] 本公开还指出,本文所述的或本领域已知的任何接头可用于将一个或多个寡核苷酸彼此连接,或将一个或多个部分(作为非限制性实例,靶向部分、碳水化合物部分、GalNAc部分、脂质部分等)与一个或多个寡核苷酸(作为非限制性实例,单链RNAi剂、反义寡核苷酸、双链RNAi剂、能够指导或抑制外显子跳跃的寡核苷酸等)连接。

[3958] 在一些实施方案中,多聚体包含以下中的两个或更多个:寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可以具有本文所述或本领域已知的任何格式或其结构元件。在一些实施方案中,多聚体包含以下中的两个或更多个:寡核苷酸、指导RNA干扰的寡核苷酸、指导RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸或同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何长度与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,包括但不限于,碱基序列或其部分;糖;碱基;核苷酸间键联;立体化学或其样式;附加的化学部分,包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分等;5′-末端结构;5′-末端区域;5′核苷酸部分;种子区域;种子后区域;3′-末端区域;3′-末端二核苷酸;3′-末端帽;GC含量;长GC延伸;其格式或任何结构元件,和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;并且在一些实施方案中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[3959] 用于制备寡核苷酸和组合物的示例性方法

[3960] 用于制备所提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合物的方法是本领域众所周知的,包括但不限于描述于WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、

US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中的那些方法，其各自的方法和试剂以引用的方式并入本文。

[3961] 手性控制的寡核苷酸。

[3962] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸是手性控制的。

[3963] 在一些实施方案中，本公开提供了手性控制的寡核苷酸组合物，当与参考条件[例如，不存在组合物、存在参考组合物(例如，具有相同碱基序列、相同化学修饰等的寡核苷酸的立体无规组合物，另一种立体异构体的寡核苷酸或单链RNAi剂等)，及其组合]相比时，所述组合物能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[3964] 在一些实施方案中，本公开提供了手性控制的寡核苷酸组合物，当与参考条件[例如，不存在组合物、存在参考组合物(例如，具有相同碱基序列、相同化学修饰等的寡核苷酸的立体无规组合物，另一种立体异构体的寡核苷酸或单链RNAi剂等)，及其组合]相比时，所述组合物通过单链RNA干扰或RNA酶H介导改善的转录物的敲低。

[3965] 本公开尤其提供了手性控制的ssRNAi剂和手性控制的组合物，其包含一种或多种特定的核苷酸类型。在一些实施方案中，如本文所用，短语“寡核苷酸类型”定义具有特定碱基序列、主链键联样式、主链手性中心样式和主链磷修饰样式(例如“-XLR^1”基团)的寡核苷酸。具有常见指定“类型”的寡核苷酸在结构上关于碱基序列、主链键联样式、主链手性中心样式和主链磷修饰样式是彼此相同的。在一些实施方案中，寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[3966] 在一些实施方案中，本公开中的所提供的手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂具有与对应的立体无规寡核苷酸或单链RNAi剂混合物不同的性质。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂具有与立体无规寡核苷酸或单链RNAi剂混合物的亲脂性不同的亲脂性。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂在HPLC上具有不同的保留时间。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂可具有与对应的立体无规寡核苷酸或单链RNAi剂混合物的峰保留时间不同的峰保留时间。在如本领域中一般所实施的使用HPLC纯化寡核苷酸或单链RNAi剂的过程中，某些手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂即使不完全损失，也将大部分损失。在如本领域中一般所实施的使用HPLC纯化寡核苷酸或单链RNAi剂的过程中，某些手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂即使不完全损失，也将大部分损失。一个后果是立体无规寡核苷酸或单链RNAi剂混合物的某些非对映异构体(某些手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂)在测定中未被测试。另一后果是在各批次之间，由于不可避免的仪器和人为误差，假定“纯”立体无规寡核苷酸或单链RNAi剂将具有不一致的组成，因为组合物中的非对映异构体以及它们的相对量和绝对量在各批次之间不同。本公开中提供的手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂和手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂组合物克服了此类问题，因为手性控制的寡核苷酸或单链RNAi剂以手性控制的方式合成为单一非对映体(非对映异构体)，并且寡核苷酸或单链RNAi剂包含预定水平的一种或多种单独的寡核苷酸或单链RNAi剂类型。

[3967] 化学和合成领域技术人员将了解本公开的合成方法在合成所提供的单链RNAi剂的每个步骤过程在提供控制程度以使得单链RNAi剂的每个核苷酸单元可提前被设计和/或选择成在键联磷处具有特定立体化学并且/或者在键联磷和/或特定碱基和/或特定糖处具

有特定修饰。在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂提前被设计和/或选择成在核苷酸间键联的键联磷处具有立体中心的特定组合。

[3968] 在一些实施方案中，使用本公开的方法制备的所提供的单链RNAi剂被设计和/或确定成具有键联磷修饰的特定组合。在一些实施方案中，使用本公开的方法制备的所提供的单链RNAi剂被设计和/或确定成具有碱基的特定组合。在一些实施方案中，使用本公开的方法制备的所提供的单链RNAi剂被设计和/或确定成具有糖的特定组合。在一些实施方案中，使用本本公开的方法制备的所提供的单链RNAi剂被设计和/或确定成具有一种或多种以上结构特征的特定组合。

[3969] 本公开的方法表现出高度手性控制。例如，本公开的方法有助于控制所提供的单链RNAi剂内的每一单个键联磷的立体化学构型。在一些实施方案中，本公开的方法提供一种单链RNAi剂，其包含一个或多个独立地具有式I的结构的修饰的核苷酸间键联。

[3970] 在一些实施方案中，本公开的方法提供一种单链RNAi剂，其是单聚体。在一些实施方案中，本公开的方法提供一种单链RNAi剂，其是具有Rp构型的单聚体。在一些实施方案中，本公开的方法提供一种单链RNAi剂，其是具有Sp构型的单聚体。

[3971] 在一些实施方案中，本公开的方法提供一种手性控制的单链RNAi剂组合物，即含有预定水平的单独的单链RNAi剂类型的单链RNAi剂组合物。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含一种单链RNAi剂类型。在一些实施方案中，单链RNAi剂包含多于一种的单链RNAi剂类型。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂组合物包含多种寡核苷酸和/或单链RNAi剂类型。本文描述了根据本公开制备的示例性手性控制的寡核苷酸和单链RNAi剂组合物。

[3972] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含手性核苷酸间键联(例如，是立体控制的)。在一些实施方案中，寡核苷酸包含立体控制的手性核苷酸间键联和非立体控制的手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，寡核苷酸包含立体控制的手性核苷酸间键联和不是手性的核苷酸间键联。表71A至71C中示出了立体控制的(手性控制的)寡核苷酸的格式的各种非限制性实例。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S1的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S2的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S3的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S4的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S5的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S6的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S7的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S8的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S9的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S10的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S11的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S12的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S13的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S14的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S15的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S16的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S17的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S18的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S19的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S20的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S21的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S22的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S23的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S24的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S25的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S26的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格

式S27的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S28的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S29的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S30的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S31的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S32的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S33的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S34的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S35的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S36的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S37的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S38的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S39的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S40的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S41的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S42的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S43的结构。在一些实施方案中，寡核苷酸具有格式S44的结构。

[3973] 具有格式S1的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-5288。

[3974] 具有格式S2的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-5290。

[3975] 具有格式S3的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-5291。

[3976] 具有格式S4的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7466。

[3977] 具有格式S5的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-5292。

[3978] 具有格式S6的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-5294。

[3979] 具有格式S7的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6411。

[3980] 具有格式S8的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6412。

[3981] 具有格式S9的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6413。

[3982] 具有格式S10的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6414。

[3983] 具有格式S11的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6415。

[3984] 具有格式S12的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6416。

[3985] 具有格式S13的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6417。

[3986] 具有格式S14的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6418。

[3987] 具有格式S15的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6419。

[3988] 具有格式S16的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6420。

[3989] 具有格式S17的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6421。

[3990] 具有格式S18的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6422。

[3991] 具有格式S19的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6423。

[3992] 具有格式S20的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6424。

[3993] 具有格式S21的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6425。

[3994] 具有格式S22的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6426。

[3995] 具有格式S23的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6427。

[3996] 具有格式S24的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6428。

[3997] 具有格式S25的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6429。

[3998] 具有格式S26的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6430。

[3999] 具有格式S27的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6431。

[4000] 具有格式S28的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6432。

[4001] 具有格式S29的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6433。

[4002] 具有格式S30的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6434。

[4003] 具有格式S31的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6435。

[4004] 具有格式S32的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6436。

[4005] 具有格式S33的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6437。

[4006] 具有格式S34的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6438。

[4007] 具有格式S35的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6763。

[4008] 具有格式S36的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6764。

[4009] 具有格式S37的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6765。

[4010] 具有格式S38的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7465。

[4011] 具有格式S39的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7521。

[4012] 具有格式S40的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7523。

[4013] 具有格式S41的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7525。

[4014] 具有格式S42的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-7527。

[4015] 具有格式S43的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6763。

[4016] 具有格式S44的结构的寡核苷酸的非限制性实例是WV-6431。

[4017] 在一些实施方案中，本公开的方法提供了关于键联磷的构型手性纯的组合物。也就是说，在一些实施方案中，本公开的方法提供了组合物，其中的寡核苷酸关于键联磷的构型以单一非对映体的形式存在于所述组合物中。

[4018] 在一些实施方案中，本公开的方法提供了关于键联磷的构型手性一致的组合物。也就是说，在一些实施方案中，本公开的方法提供了组合物，其中的所有核苷酸单元关于键联磷的构型都具有相同立体化学，例如所有核苷酸单元在键联磷处都具有Rp构型，或所有核苷酸单元在键联磷处都具有Sp构型。

[4019] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过50％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约55％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约60％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约65％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约70％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约75％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约80％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约85％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约90％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约91％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约92％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约93％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约94％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约95％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约96％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约97％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约98％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约99％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约99.5％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约99.6％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯

度超过约99.7％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约99.8％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过约99.9％。在一些实施方案中，所提供的手性控制的单链RNAi剂的纯度超过至少约99％。

[4020] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是被设计成包含单一寡核苷酸或单链RNAi剂类型的组合物。在某些实施方案中，此类组合物是约50％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约50％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约50％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约55％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约60％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约65％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约70％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约75％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约80％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约85％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约90％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约91％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约92％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约93％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约94％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约95％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约96％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约97％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约98％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99.5％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99.6％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99.7％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99.8％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是约99.9％非对映异构纯。在一些实施方案中，此类组合物是至少约99％非对映异构纯。

[4021] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含至少一个Sp(例如，呈Sp构型的具有手性中心的硫代磷酸酯或其他核苷酸间键联)。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含至少5个Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含至少10个Sp。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂包含至少15至25个Sp。

[4022] 如本文所示，掺入一个或多个Sp核苷酸间键联或者一个或多个Sp PS(硫代磷酸酯)对单链RNAi剂执行两种功能：(a)它增加了针对核酸酶的稳定性；并且(b)不干扰RNA干扰活性。尽管单链RNAi剂和双链RNAi剂在许多方面不同，但本公开指出，据报道，已尝试对双链RNAi剂进行许多化学修饰，其中所述修饰不能同时(a)使分子针对核酸酶稳定；和(b)允许RNA干扰活性。据报道，许多化学修饰执行一种功能，但不执行另一种功能。据报道，双链RNAi剂的一些化学修饰可使分子针对核酸酶稳定，但会干扰或消除RNAi活性。据报道，双链RNAi剂的其他化学修饰没有干扰RNAi的活性，但也没有使分子针对核酸酶稳定。参见例如，Czauderna等2003 Nucl.Acids Res.31:2705-2716;Hadwiger等2005，第194-206页，in RNA interference Technology，K.Appasani编，Cambridge University Press，Cambridge，UK;Deleavey等2009 Curr.Prot.Nucl.Acid Chem.16.3.1-16.3.22;Terrazas等2009 Nucl.Acids Res.37:346-353;Schwarz等2002 Mol.Cell 10:537-548;以及Lipardi等2001 Cell 107:299-307。双链RNAi剂的化学修饰只有少数能够执行两种功能。此外，Matranga等2005 Cell 123:607-620表明：将单个Sp核苷酸间键联(例如单个Sp PS)引入双链RNAi剂的有义链会大大降低RISC组装和RNA干扰活性。因此，具有单个Sp核苷酸间

键联(例如单个Sp PS)的双链RNAi剂的化学修饰不能(b)允许RNA干扰活性。因此,本公开致力于测试将Sp核苷酸间键联或Sp PS掺入单链RNAi剂中的影响。本文所示的数据令人惊讶地表明,掺入Sp核苷酸间键联或Sp PS对单链RNAi剂执行两种功能:(a)它增加了针对核酸酶的稳定性;并且(b)不干扰RNA干扰活性。包含至少1个Sp的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-5288、WV-5290、WV-5292、WV-5294、WV-5296和WV-5298,表37;WV-5290、WV-5291、WV-6431至WV-6438和WV-6763,表38;WV-5291、WV-6411至WV-6430、WV-6764和WV-6765,表39;WV-5291、WV-6764和WV-6765,表44A;WV-5290、WV-6431和WV-6763,表44B;WV-5288、WV-5290、WV-6763、WV-6431、WV-5289、WV-5291、WV-6765和WV-6764,表45。

[4023] 如表45中所示的数据,通过将5′-末端和/或3′-末端的立体无规硫代磷酸酯转化为呈Sp构型的硫代磷酸酯,增加了单链RNAi剂针对核酸酶的稳定性。通过将本文鉴定的核酸酶切割位点处的立体无规硫代磷酸酯转化为呈Sp构型的硫代磷酸酯,可以进一步增加稳定性。包含一个或多个Sp核苷酸间键联或者一个或多个Sp PS的单链RNAi剂的非限制性实例包括:WV-7464、WV-7467和WV-7469,表68;WV-7465、WV-7466和WV-7468,表69A;以及WV-7469,表69B。

[4024] 不希望受任何特定理论的束缚,本公开内容表明掺入呈Sp构型的硫代磷酸酯或其他手性核苷酸间键联可以保护单链RNAi剂免受核酸酶。表45示出了在立体无规APOC3单链RNAi剂WV-2817中鉴定出的各种核酸酶切割位点。这些主要切割位点位于两个嘧啶之间(5′-U′U-3′、5′-U′U-3′或5′-T′U-3′,其中‘表示切割位点)。还鉴定了立体无规单链RNAi剂WV-3242的另外的主要核酸酶切割位点:5′-U′U-3′、5′-C′U-3′和5′-T′U-3′。在六个主要核酸酶切割位点中,五个位于两个相邻的嘧啶之间,而一个与嘧啶相邻。表45所示的实验数据表明,用Sp核苷酸间键联(或呈Sp构型的手性核苷酸间键联,例如Sp PS或呈Sp构型的硫代磷酸酯)替代一个或多个核酸酶切割位点,大大增加了单链RNAi剂的稳定性。

[4025] 还测试了包含多个Sp核苷酸间键联(例如,Sp PS)的单链RNAi剂,以确定Sp是否消除RNAi活性。本公开指出,先前的工作已经表明,如果转化成立体控制的型式,许多立体无规的寡核苷酸可以降低或完全丧失其酶活性或生物学活性。对于许多先前所述的寡核苷酸,Sp核苷酸间键联的引入可降低或消除活性。

[4026] 表44令人惊讶地示出,除了增加稳定性之外,用Sp核苷酸间键联(例如,Sp PS)替代多个核苷酸间键联(无论是立体无规还是磷酸二酯)并没有降低或消除单链RNAi剂的RNA干扰活性。这些结果也是令人惊讶的,因为据报道,已知在许多情况下将Sp PS引入立体无规寡核苷酸会降低生物学活性。因此,引入一个或多个Sp核苷酸间键联或Sp PS既增加了单链RNAi剂的稳定性,又没有降低或消除RNAi活性。

[4027] 表69A至C也令人惊讶地示出,除了增加稳定性之外,用Sp核苷酸间键联(例如,Sp PS)替代多个核苷酸间键联(无论是立体无规还是磷酸二酯)增加单链RNAi剂的稳定性,并且同时没有降低或消除单链RNAi剂的RNA干扰活性。在一些情况下,活性增加。这些结果也是令人惊讶的,因为据报道,已知在许多情况下将Sp PS引入立体无规寡核苷酸会降低生物学活性。因此,引入一个或多个Sp核苷酸间键联或Sp PS既增加了单链RNAi剂的稳定性,又没有降低或消除RNAi活性。

[4028] 在一些实施方案中或单链RNAi剂中,寡核苷酸或单链RNAi包含1个或多个Sp核苷酸间键联。在一些实施方案或单链RNAi剂中,寡核苷酸或单链RNAi在寡核苷酸或单链RNAi

剂的5′和/或3′-末端包含1个或多个Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi在易于被核酸酶切割的位点处包含1个或多个Sp核苷酸间键联。

[4029] 在一些实施方案中或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi包含1个或多个Sp PS。在一些实施方案或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi在寡核苷酸或单链RNAi剂的5′和/或3′-末端包含1个或多个Sp PS。在一些实施方案中或单链RNAi剂中，寡核苷酸或单链RNAi在易于被核酸酶切割的位点处包含1个或多个Sp PS。

[4030] 本公开尤其认识到单链RNAi剂的立体选择性(而不是立体无规或外消旋)制备的挑战。除其他事项外，本公开提供了用于立体选择性制备包含多个(例如，多于5、6、7、8、9或10个)核苷酸间键联的单链RNAi剂(并且特别是包含多个(例如，多于5、6、7、8、9或10个)手性核苷酸间键联的单链RNAi剂)的方法和试剂。在一些实施方案中，在单链RNAi剂的立体无规或外消旋制品中，至少一个手性核苷酸间键联形成为具有小于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于95:5的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于96:4的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于97:3的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于98:2的非对映选择性。在一些实施方案中，对于单链RNAi剂的立体选择性或手性控制的制品，每个手性核苷酸间键联都形成为具有大于99:1的非对映选择性。在一些实施方案中，单链RNAi剂中的手性核苷酸间键联的非对映选择性可以通过模型反应(例如，在基本相同或可比的条件下形成二聚体)来测量，其中所述二聚体具有与手性核苷酸间键联相同的核苷酸间键联，所述二聚体的5′-核苷与手性核苷酸间键联的5′-末端的核苷相同，并且所述二聚体的3′-核苷与手性核苷酸间键联的3′-末端的核苷相同。

[4031] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是被设计成包含多个寡核苷酸或单链RNAi剂类型的组合物。在一些实施方案中，本公开的方法允许产生手性控制的单链RNAi剂文库以使预先选择量的任一种或多种手性控制的单链RNAi剂类型可与任一种或多种其他手性控制的单链RNAi剂类型混合来产生手性控制的单链RNAi剂组合物。在一些实施方案中，预先选择量的单链RNAi剂类型是具有任一上述非对映异构纯度的组合物。

[4032] 在一些实施方案中，本公开提供了用于制备手性控制的单链RNAi剂的方法，其包括以下步骤：

[4033] (1)偶联；

[4034] (2)加帽；

[4035] (3)修饰；

[4036] (4)去封闭；以及

[4037] (5)重复步骤(1)-(4)直至达成所需长度。

[4038] 当描述所提供的方法时，用词“循环”具有其如本领域普通技术人员所理解的普通含义。在一些实施方案中，一轮步骤(1)-(4)被称为一个循环。

[4039] 在一些实施方案中，本公开提供了用于制备手性控制的单链RNAi剂组合物的方法，其包括以下步骤：

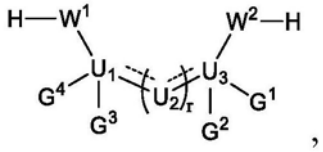
[4040] (a)提供一定量的第一手性控制的单链RNAi剂；以及

[4041] (b)任选地提供一定量的一种或多种另外的手性控制的单链RNAi剂。

[4042] 在一些实施方案中，第一手性控制的单链RNAi剂是如本文所述的单链RNAi剂类型。在一些实施方案中，一种或多种另外的手性控制的单链RNAi剂是如本文所述的一种或多种单链RNAi剂类型。

[4043] 相关化学和合成领域技术人员将认识到当使用本公开的方法合成时，所提供的单链RNAi剂的结构变化和立体化学构型具有一定程度的多面性和控制性。例如，在第一循环完成之后，随后循环可使用为所述随后循环单独选择的核苷酸单元来进行，在一些实施方案中，所述核苷酸单元包含与第一循环核碱基和/或糖不同的核碱基和/或糖。同样，随后循环的偶联步骤中使用的手性助剂可与第一循环中使用的手性助剂不同，以使第二循环产生具有不同立体化学构型的磷键联。在一些实施方案中，新形成的核苷酸间键联中的键联磷的立体化学是通过使用立体化学纯的亚磷酰胺来控制的。另外，随后循环的修饰步骤中使用的修饰试剂可与第一循环或先前循环中使用的修饰试剂不同。这种迭代组装方法的累积作用是使得所提供的单链RNAi剂的每种组分可在结构上和构型上被高度定制。这种方法的另一优势是加帽步骤使“n-1”杂质的形成最小化，否则这将使得分离所提供的单链RNAi剂极具挑战性，并且尤其是较长长度的单链RNAi剂。

[4044] 在一些实施方案中，本公开所述的示例方案中示出了用于制备手性受控的单链RNAi剂的方法的示例性循环。在一些实施方案中，方案I中示出了用于制备手性控制的单链RNAi剂的方法的示例性循环。在一些实施方案中，● 表示固体支撑体，并且任选地表示连接到固体支撑体的增长的手性控制单链RNAi剂的一部分。例示的手性助剂具有式3-I的结构：

[4045] 

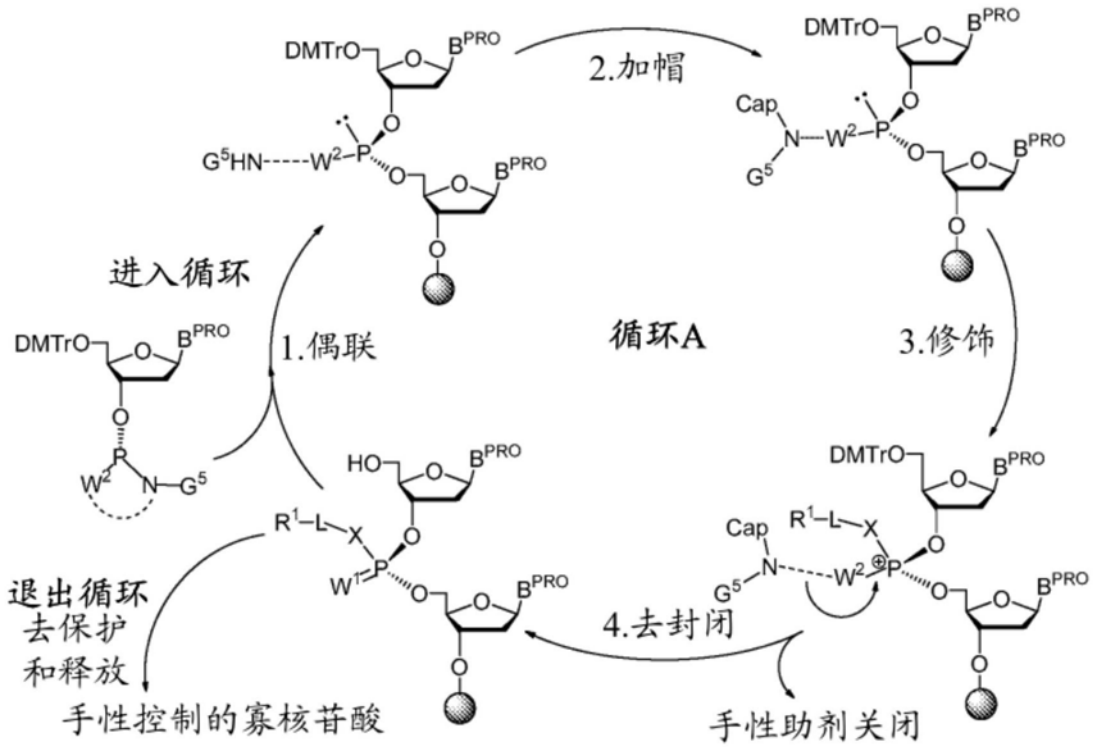
，

式 3-I

[4046] 下文对其进一步描述。“帽”是通过加帽步骤引入到氮原子的任何化学部分，并且在一些实施方案中，是氨基保护基团。本领域普通技术人员理解在第一循环中，在开始时可仅有一个核苷连接到固体支撑体，并且可任选地在去封闭之前进行循环退出。如本领域技术人员所理解的，B^{PRO}是单链RNAi剂合成中使用的受保护的碱基。下文进一步描述方案I的上述循环的每个步骤。

[4047] 方案I.手性控制的单链RNAi剂的合成。

[4048]



[4049] 在固体支撑体上合成

[4050] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂的合成是在固相上进行。在一些实施方案中，固体支撑体上存在的反应性基团是受保护的。在一些实施方案中，固体支撑体上存在的反应性基团是未保护的。在单链RNAi剂合成过程中，在若干个合成循环中用各种试剂处理固体支撑体以达成用单个核苷酸单元逐步延长增长的单链RNAi剂链。在链末端的直接连接到固体支撑体的核苷单元被称为如本文所用的“第一核苷”。第一核苷是通过接头部分结合于固体支撑体，所述接头部分即在CPG、聚合物或其他固体支撑体与核苷之间具有共价键的二价基团。接头在被进行来组装寡核苷酸链的合成循环过程中保持完整，并且在链组装之后被切割以从支撑体中释放寡核苷酸。

[4051] 用于固相核酸合成的固体支撑体包括描述于以下中的支撑体：例如美国专利4,659,774、5,141,813、4,458,066；Caruthers美国专利号4,415,732、4,458,066、4,500,707、4,668,777、4,973,679和5,132,418；Andrus等美国专利号5,047,524、5,262,530；以及Koster美国专利号4,725,677(重新发行为RE34,069)在一些实施方案中，固相是有机聚合物支撑体。在一些实施方案中，固相是无机聚合物支撑体。在一些实施方案中，有机聚合物支撑体是聚苯乙烯、氨基甲基聚苯乙烯、聚乙二醇-聚苯乙烯接枝共聚物、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、高度交联聚合物(HCP)、或其他合成聚合物、碳水化合物(诸如纤维素和淀粉或其他聚合碳水化合物)、或其他有机聚合物和任何共聚物、复合材料或以上无机或有机材料的组合。在一些实施方案中，无机聚合物支撑体是二氧化硅、氧化铝、作为硅胶支撑体的可控聚合玻璃(CPG)、或氨基丙基CPG。其他可用的固体支撑体包括氟固体支撑体(参见例如WO/2005/070859)、长链烷基胺(LCAA)可控孔度玻璃(CPG)固体支撑体(参见例如S.P.Adams,K.S.Kavka,E.J.Wykes,S.B.Holder和G.R.Galluppi,J.Am.Chem.Soc.,1983,105,661-663;G.R.Gough,M.J.Bruden和P.T.Gilham,Tetrahedron Lett.,1981,22,4177-4180)。膜支撑体和聚合物膜(参见例如,Innovation and Perspectives in Solid Phase

Synthesis,Peptides,Proteins and Nucleic Acids,第21章第157-162页,1994,Roger Epton编以及美国专利号4,923,901)也可用于核酸的合成。一旦形成,膜即可被化学官能化以用于核酸合成中。除了将官能团连接到膜之外,使用连接到膜的接头或间隔子基团也用于一些实施方案中,以使膜与合成的链之间的空间位阻最小化。

[4052] 其他合适的固体支撑体包括本领域中通常已知适用于固相方法学中的那些支撑体,包括例如以Primer™ 200支撑体销售的玻璃、可控孔度玻璃(CPG)、草酰基-可控孔度玻璃(参见例如Alul等,NucleicAcids Research,1991,19,1527)、TentaGel支撑体-一种氨基聚乙二醇衍生化支撑体(参见例如,Wright等,Tetrahedron Lett.,1993,34,3373)和Poros-一种聚苯乙烯/二乙烯苯共聚物。

[4053] 表面活化的聚合物已被证明用于在若干种固体支撑体介质上合成天然和修饰的核酸以及蛋白质。固体支撑体材料可以是在孔隙性方面合适地均一,具有足够胺含量和足够柔性以经受任何伴随操作而不丧失完整性的任何聚合物。合适的所选材料的实例包括尼龙、聚丙烯、聚酯、聚四氟乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯和硝酸纤维素。根据研究者的设计,其他材料可充当固体支撑体。考虑到一些设计,可选择例如涂覆的金属,特别是金或铂(参见例如,美国公布号20010055761)。在单链RNAi剂合成的一个实施方案中,例如使核苷锚定到用羟基或氨基残基官能化的固体支撑体。或者,固体支撑体被衍生以提供酸不稳定性三烷氧基三苯甲基,诸如三甲氧基三苯甲基(TMT)。不受理论束缚,预期存在三烷氧基三苯甲基保护基团将允许在通常在DNA合成仪上使用的条件下进行初始脱三苯甲基化。为用氨水较快释放溶液中的单链RNAi剂材料,任选地将二乙醇酸酯接头引于支撑体上。

[4054] 在一些实施方案中,可替代地,从5′至3′方向合成所提供的单链RNAi剂。在一些实施方案中,核酸通过增长核酸的5′末端连接到固体支撑体,由此呈现它的3′基团用于反应,即使用5′-核苷亚磷酰胺或在酶促反应中(例如使用5′-三磷酸核苷进行连接和聚合)。当考虑5′至3′合成时,本公开的迭代步骤保持不变(即加帽和在手性磷上的修饰)。

[4055] 连接部分

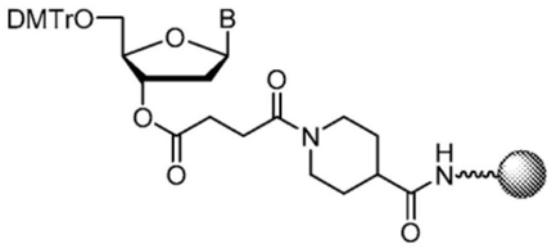
[4056] 连接部分或接头任选地用于使固体支撑体与包含游离亲核部分的化合物连接。合适的接头是已知的,诸如用于在固相合成技术中将固体支撑体与初始核苷分子连接的官能团(例如羟基)的短分子。在一些实施方案中,连接部分是琥珀酰胺酸接头或琥珀酸酯接头(-CO-CH_2-CH_2-CO-)或草酰基接头(-CO-CO-)。在一些实施方案中,连接部分和核苷通过酯键键结在一起。在一些实施方案中,连接部分和核苷通过酰胺键键结在一起。在一些实施方案中,连接部分将核苷与另一个核苷酸或核酸连接。合适的接头公开于例如Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach,Ekstein,F.编,IRL Press,N.Y.,1991,第1章,以及Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis,Pon,R.T.,Curr.Prot.Nucleic Acid Chem.,2000,3.1.1-3.1.28。

[4057] 接头部分用于将包含游离亲核部分的化合物与另一个核苷、核苷酸或核酸连接。在一些实施方案中,连接部分是磷酸二酯键联。在一些实施方案中,连接部分是H-膦酸酯部分。在一些实施方案中,连接部分是如本文所述的修饰的磷键联。在一些实施方案中,通用接头(UnyLinker)用于使寡核苷酸与固体支撑体连接(Ravikumar等,Org.Process Res.Dev.,2008,12(3),399-410)。在一些实施方案中,使用其他通用接头(Pon,R.T.,Curr.Prot.Nucleic Acid Chem.,2000,3.1.1-3.1.28)。在一些实施方案中,使用各种正交

接头(诸如二硫键)(Pon,R.T.,Curr.Prot.Nucleic Acid Chem.,2000,3.1.1-3.1.28)。

[4058] 本公开尤其认识到接头可以被选择或设计成与在单链RNAi剂合成中采用的一组反应条件相容。在一些实施方案中,为了避免单链RNAi剂的降解以及避免脱硫,在去保护之前选择性地去除辅助基团。在一些实施方案中,DPSE基团可以被F^-离子选择性地去除。在一些实施方案中,本公开提供在DPSE去保护条件下(例如在MeCN中的0.1M TBAF、在THF或MeCN中的0.5M HF-Et_3N等)稳定的接头。在一些实施方案中,所提供的接头是SP接头。在一些实施方案中,本公开证明SP接头在DPSE去保护条件下(例如在MeCN中的0.1M TBAF、在THF或MeCN中的0.5M HF-Et_3N等)是稳定的;它们例如在无水碱性条件下(诸如在MeCN中的om1M DBU)也是稳定的。

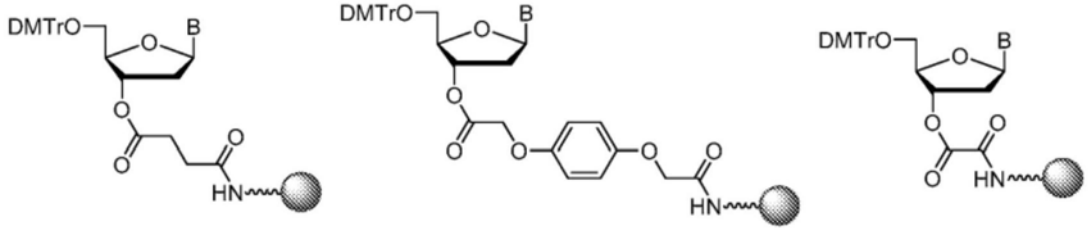
[4059]



琥珀酰-哌啶(SP)接头

[4060] 在一些实施方案中,示例性接头是:

[4061]



琥珀酰接头 Q-接头 草酰接头

。

[4062] 在一些实施方案中,琥珀酰接头、Q-接头或草酰接头对于一种或多种使用F^-的DPSE-去保护条件是不稳定的。

[4063] 一般性条件-用于合成的溶剂

[4064] 所提供的寡核苷酸的合成一般在非质子性有机溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂是腈溶剂,例如像乙腈。在一些实施方案中,溶剂是碱性胺溶剂,例如像吡啶。在一些实施方案中,溶剂是醚溶剂,例如像四氢呋喃。在一些实施方案中,溶剂是卤化烃,例如像二氯甲烷。在一些实施方案中,使用溶剂的混合物。在某些实施方案中,溶剂是任一种或多种上述类别的溶剂的混合物。

[4065] 在一些实施方案中,当非质子性有机溶剂不是碱性的时,碱存在于反应步骤中。在其中存在碱的一些实施方案中,所述碱是胺碱,例如像吡啶、喹啉或N,N-二甲基苯胺。示例性其他胺碱包括吡咯烷、哌啶、N-甲基吡咯烷、吡啶、喹啉、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)或N,N-二甲基苯胺。

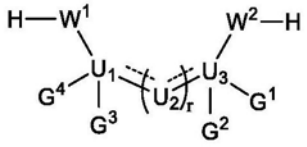
[4066] 在一些实施方案中,碱不是胺碱。

[4067] 在一些实施方案中,非质子性有机溶剂是无水的。在一些实施方案中,无水非质子性有机溶剂是新鲜蒸馏的。在一些实施方案中,新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是碱性胺溶剂,例如像吡啶。在一些实施方案中,新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是醚溶剂,例

如像四氢呋喃。在一些实施方案中，新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是腈溶剂，例如像乙腈。

[4068] 手性试剂/手性助剂

[4069] 在一些实施方案中，手性试剂用于在产生手性控制的寡核苷酸时赋予立体选择性。许多不同手性试剂，也被本领域技术人员以及在本文中称为手性助剂，可根据本公开的方法加以使用。此类手性试剂的实例在本文中以及在上文引用的Wada I、II和III中加以描述。在某些实施方案中，手性试剂如Wada I所述。在一些实施方案中，供根据本公开的方法使用的手性试剂具有下式3-I：

[4070] 

，

式 3-I

[4071] 其中W^1和W^1是-O-、-S-或-NG^5-中的任一个，U_1和U_3是通过单键、双键或三键来键结到U_2(如果存在)或键结到彼此(如果r是0)的碳原子。U_2是-C-、-CG^8-、-CG^8G^8-、-NG^8-、-N-、-O-或-S-，其中r是0至5的整数，并且至多两个杂原子是邻近的。当U_2中的任一个是C时，必须在第二例U_2(其是C)与U_1或U_3中的一个之间形成三键。类似地，当U_2中的任一个是CG^8时，在第二例U_2(其是-CG^8-或-N-)与U_1或U_3中的一个之间形成双键。

[4072] 在一些实施方案中，-$U_1G^3G^4$-$(U_2)_r$-$U_3G^1G^2$-是-CG^3G^4-CG^1G^2-。在一些实施方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3=CG^1-。在一些实施方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-C≡C-。在一些实方包方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3=CG^8-CG^1G^2-。在一些实施方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3G^4-O-CG^1G^2-。在一些实施方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3G^4-NG^8-CG^1G^2-。在一些实施方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3G^4-N-CG^2-。在一些实方包方案中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-是-CG^3G^4-N=C G^8-CG^1G^2-。

[4073] 如本文所定义，G^1、G^2、G^3、G^4、G^5和G^8独立地是氢或选自烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团；或者G^1、G^2、G^3、G^4和G^5中的两个是G^6(一起形成具有高达约20个环原子的任选取代的单环或多环、以及稠合或未稠合的饱和、部分不饱和或不饱和的碳环或含杂原子的环)。在一些实施方案中，如此形成的环被氧代基、硫代基、烷基、烯基、炔基、杂芳基或芳基部分取代。在一些实施方案中，当通过使两个G^6一起形成的环被取代时，它是被足够庞大以在反应过程中赋予立体选择性的部分取代。

[4074] 在一些实施方案中，通过使两个G^6一起形成的环是任选取代的环戊基、吡咯基、环丙基、环己烯基、环戊烯基、四氢吡喃基或哌嗪基。在一些实施方案中，通过使两个G^6一起形成的环是任选取代的环戊基、吡咯基、环丙基、环己烯基、环戊烯基、四氢吡喃基、吡咯烷基或哌嗪基。

[4075] 在一些实施方案中，G^1是任选取代的苯基。在一些实施方案中，G^1是苯基。在一些实施方案中，G^2是甲基或氢。在一些实施方案中，G^1是任选取代的苯基，并且G^2是甲基。在一些实施方案中，G^1是苯基，并且G^2是甲基。

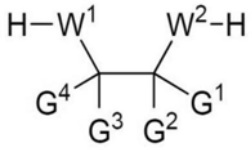
[4076] 在一些实施方案中，r是0。

[4077] 在一些实施方案中，W^1是-NG^5-。在一些实施方案中，G^3和G^4中的一个与G^5一起形成

任选取代的吡咯烷基环。在一些实施方案中，G^3和G^4中的一个与G^5一起形成吡咯烷基环。

[4078] 在一些实施方案中，W^2是-O-。

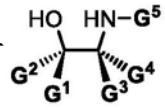
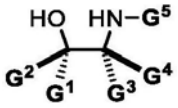
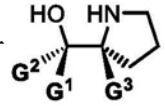
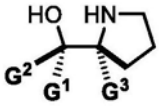
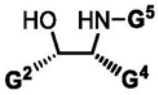
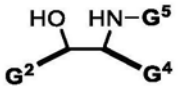
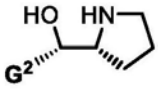
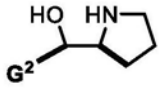
[4079] 在一些实施方案中，手性试剂是式3-AA的化合物：

[4080] 

[4081] 式 3-AA

[4082] 其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

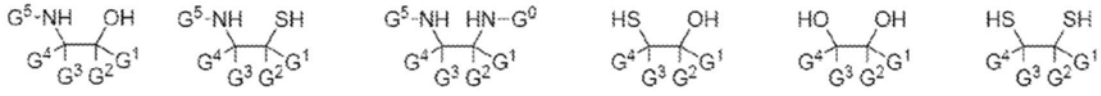
[4083] 在式3AA的一些实施方案中，W^1和W^2独立地是-NG^5-、-O-或-S-；G^1、G^2、G^3、G^4和G^5独立地是氢或选自烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基或芳基的任选取代的基团；或G^1、G^2、G^3、G^4和G^5中的两个是G^6(一起形成具有高达约20个环原子的任选取代的单环或多环、稠合或未稠合的饱和、部分不饱和或不饱和的碳环或含杂原子的环)，并且G^1、G^2、G^3、G^4和G^5中的至多四个是G^6。类似于式3-I的化合物，G^1、G^2、G^3、G^4或G^5中的任一个都任选地被氧代基、硫代基、烷基、烯基、炔基、杂芳基或芳基部分取代。在一些实施方案中，此类取代在手性控制的寡核苷酸产生中诱导立体选择性。

[4084] 在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有  的结构。

[4085] 在一些实施方案中，W^1是-NG^5，W^2是O，G^1和G^3各自独立地是氢或选自C_{1-10}脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团，G^2是-C(R)$_2$Si(R)$_3$，并且G^4和G^5一起形成具有高达约20个环原子的任选取代的单环或多环、稠合或未稠合的饱和、部分不饱和或不饱和的含杂原子的环)。在一些实施方案中，R各自独立地是氢或者选自C_1-C_6脂族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选取代的基团。在一些实施方案中，G^2是-C(R)$_2$Si(R)$_3$，其中-C(R)$_2$-是任选取代的-CH_2-，并且-Si(R)$_3$中的R各自独立地是选自C_{1-10}脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的至少一个R独立地是任选取代的C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的至少一个R独立地是任选取代的苯基。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$

中的一个R独立地是任选取代的苯基，并且另外两个R各自独立地是任选取代的C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，$-Si(R)_3$中的一个R独立地是任选取代的C_{1-10}烷基，并且另外两个R各自独立地是任选取代的苯基。在一些实施方案中，G^2是任选取代的$-CH_2Si(Ph)(Me)_2$。在一些实施方案中，G^2是任选取代的$-CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些实施方案中，G^2是$-CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些实施方案中，G^4和G^5一起形成任选取代的含有一个氮原子(G^5与其连接)的5-6元饱和环。在一些实施方案中，G^4和G^5一起形成任选取代的含有一个氮原子的5元饱和环。在一些实施方案中，G^1为氢。在一些实施方案中，G^3为氢。在一些实施方案中，G^1和G^3两者都是氢。

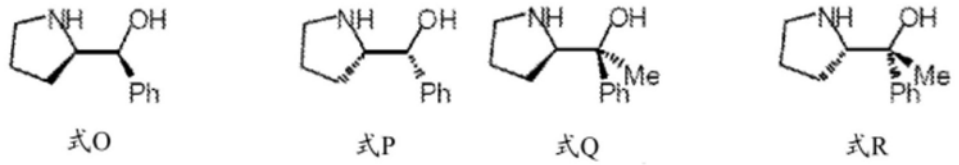
[4086] 在一些实施方案中，手性试剂具有下式之一：

[4087] 

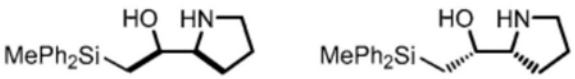
式3-AB 3-BB 3-CC 3-DD 3-EE 3-FF

[4088] 在一些实施方案中，手性试剂是氨基醇。在一些实施方案中，手性试剂是氨基硫醇。在一些实施方案中，手性试剂是氨基酚。在一些实施方案中，手性试剂是(S)-2-甲基氨基-1-苯基乙醇和(R)-2-甲基氨基-1-苯基乙醇、(1R,2S)-麻黄碱或(1R,2S)-2-甲基氨基-1,2-二苯基乙醇。

[4089] 在本公开的一些实施方案中，手性试剂是具有下式中的一个的化合物：

[4090] 

式O 式P 式Q 式R



DPSE

。

[4091] 如本文所证明，当用于制备手性核苷酸间键联时，为了获得立体选择性，一般使用立体化学纯的手性试剂。本公开尤其提供了立体化学纯的手性试剂，包括具有所述结构的那些手性试剂。

[4092] 选择手性试剂，例如由式Q表示的异构体或其立体异构体式R，允许特异性控制在键联磷处的手性。因此，可选择每个合成循环中的Rp或Rp构型，从而允许控制手性控制的寡核苷酸的总体三维结构。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸具有全部Rp立体中心。在本公开的一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸具有全部Sp立体中心。在本公开的一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸中的各键联磷独立地是Rp或Sp。在本公开的一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸中的每个键联磷独立地是Rp或Sp，并且至少一个是Rp，并且至少一个是Sp。在一些实施方案中，对Rp和Sp中心进行选择以对手性控制的寡核苷酸赋予特定三维超结构。本文进一步详述所述选择的实例。

[4093] 在一些实施方案中，选择能够在上文所示的循环中的特定步骤被去除的供根据本公开使用的手性试剂。例如，在一些实施方案中，所需的是在修饰键联磷的步骤期间去除手性试剂。在一些实施方案中，所需的是在修饰键联磷的步骤之前移去除性试剂。在一些实施方案中，所需的是在修饰键联磷的步骤之后去除手性试剂。在一些实施方案中，所需的是在

第一偶联步骤发生之后、但在第二偶联步骤发生之前去除手性试剂，使得手性试剂在第二偶联期间不存在于增长的寡核苷酸上(并且对于其他随后偶联步骤也是如此)。在一些实施方案中，在修饰键联磷之后、但在随后循环开始之前发生的“去封闭”反应过程中去除手性试剂。本文描述了用于去除的示例性方法和试剂。

[4094] 在一些实施方案中，如方案I所示，当进行修饰和/或去封闭步骤时，实现了手性助剂的去除。将手性助剂去除与其他转化(例如修饰和去封闭)结合在一起可能是有益的。本领域普通技术人员将了解节省的步骤/转化可改进例如关于产率和产品纯度的总体合成效率，尤其对于较长的寡核苷酸来说。方案I中示出了一个实例，其中手性助剂在修饰和/或去封闭过程中去除。

[4095] 在一些实施方案中，供根据本公开的方法使用的手性试剂的特征在于它可在某些条件下去除。例如，在一些实施方案中，选择能够在酸性条件下去除的手性试剂。在某些实施方案中，选择能够在温和酸性条件下去除的手性试剂。在某些实施方案中，选择能够通过E1消除反应(例如由于在酸性条件下在手性试剂上形成阳离子中间体，从而导致手性试剂从寡核苷酸切割而发生去除)去除的手性试剂。在一些实施方案中，手性试剂的特征在于它具有认定为能够适应或有助于E1消除反应的结构。相关领域技术人员将了解哪些结构将被设想为倾向于经受此类消除反应。

[4096] 在一些实施方案中，选择能够用亲核试剂去除的手性试剂。在一些实施方案中，选择能够用胺亲核试剂去除的手性试剂。在一些实施方案中，选择能够用除胺以外的亲核试剂去除的手性试剂。

[4097] 在一些实施方案中，选择能够用碱去除的手性试剂。在一些实施方案中，选择能够用胺去除的手性试剂。在一些实施方案中，选择能够用除胺以外的碱去除的手性试剂。

[4098] 另外的手性助剂及其用途可见于，例如Wada I(JP4348077;WO2005/014609;WO2005/092909)、Wada II(WO2010/064146)、Wada III((WO2012/039448)、手性对照(WO2010/064146)等。

[4099] 活化

[4100] 将非手性H-膦酸酯部分用第一活化试剂处理以形成第一中间体。在一个实施方案中，在缩合步骤过程中向反应混合物中加入第一活化试剂。第一活化试剂的使用取决于反应条件，诸如用于反应的溶剂。第一活化试剂的实例是光气、氯甲酸三氯甲酯、双(三氯甲基)碳酸酯(BTC)、草酰氯、Ph_3PCl_2、$(PhO)_3PCl_2$、N,N′-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BopCl)、1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)或3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP)。

[4101] 非手性H-膦酸酯部分的实例是以上方案中所示的化合物。DBU表示1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。H^+DBU可以是例如铵离子、烷基铵离子、杂芳族亚铵离子或杂环亚铵离子，其中任一个是伯、仲、叔或季或单价金属离子。

[4102] 与手性试剂反应

[4103] 在第一活化步骤之后，活化的非手性H-膦酸酯部分与由式(Z-I)或(Z-I′)表示的手性试剂反应以形成式(Z-Va)、(Z-Vb)、(Z-Va′)或(Z-Vb′)的手性中间体。

[4104] 立体特异性缩合步骤

[4105] 将式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va′)或(Z-Vb′))的手性中间体用第二活化试剂和核苷处理以形成缩合的中间体。核苷可在固体支撑体上。第二活化试剂的实例是4,5-二氰基咪唑(DCI)、4,5-二氯咪唑、1-苯基咪唑鎓三氟甲磺酸盐(PhIMT)、苯并咪唑鎓三氟甲磺酸盐(BIT)、苯并三唑、3-硝基-1,2,4-三唑(NT)、四唑、5-乙基硫基四唑(ETT)、5-苯甲基硫代四唑(BTT)、5-(4-硝基苯基)四唑、N-氰基甲基吡咯烷鎓三氟甲磺酸盐(CMPT)、N-氰基甲基哌啶鎓三氟甲磺酸盐、N-氰基甲基二甲基铵三氟甲磺酸盐。式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va′)或(Z-Vb′))的手性中间体可以单体形式分离。通常,手性中间体Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va′)或(Z-Vb′))不被分离,并且在同一反应器中经受与核苷或修饰的核苷的反应以提供作为缩合的中间体的手性亚磷酸酯化合物。在其他实施方案中,当方法是通过固相合成进行时,包含化合物的固体支撑体被过滤去除副产物、杂质和/或试剂。

[4106] 加帽步骤

[4107] 如果最终核酸大于二聚体,那么未反应的-OH部分用封闭基团加帽,并且化合物中的手性助剂也可用封闭基团加帽以形成加帽的缩合的中间体。如果最终核酸是二聚体,则不必需加帽步骤。

[4108] 修饰步骤

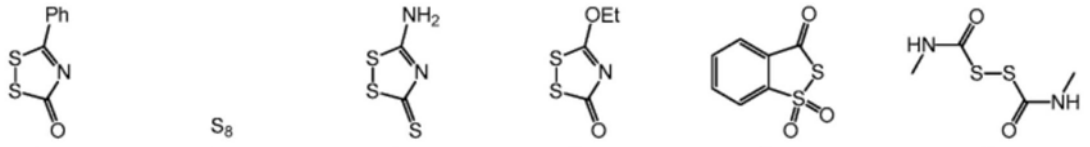
[4109] 化合物通过与亲电子试剂反应进行修饰。加帽的缩合的中间体可执行修饰步骤。在一些实施方案中,修饰步骤使用硫亲电子试剂、硒亲电子试剂或硼酸化剂来进行。修饰步骤的实例是氧化和硫化步骤。

[4110] 在方法的一些实施方案中,硫亲电子试剂是具有下式中的一个的化合物:

[4111] S_8(式Z-B)、Z^{z1}-S-S-Z^{z2}或Z^{z1}-S-Vz-Z^{z2};

[4112] 其中Z^{z1}和Z^{z2}独立地是烷基、氨基烷基、环烷基、杂环、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基,或Z^{z1}和Z^{z2}一起形成可被取代或未被取代的3至8元脂环族环或杂环;Vz是SO_2、O或NR^f;并且Rf是氢、烷基、烯基、炔基或芳基。

[4113] 在方法的一些实施方案中,硫亲电子试剂是下式Z-A、Z-B、Z-C、Z-D、Z-E或Z-F的化合物:

[4114] 

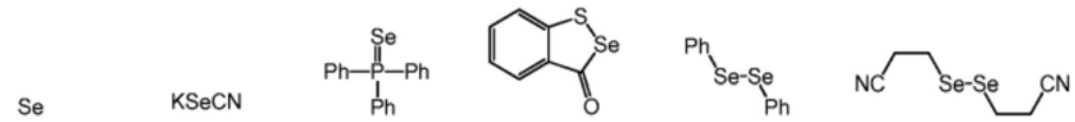
[4115] 在一些实施方案中,硫化试剂是3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮。

[4116] 在一些实施方案中,硒亲电子试剂是具有下式中的一个的化合物:

[4117] Se(式Z-G)、Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}或Z^{z3}-Se-Vz-Z^{z4};

[4118] 其中Z^{z3}和Z^{z4}独立地是烷基、氨基烷基、环烷基、杂环、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基,或Z^{z3}和Z^{z4}一起形成可被取代或未被取代的3至8元脂环族环或杂环;Vz是SO_2、S、O或NRf;并且Rf是氢、烷基、烯基、炔基或芳基。

[4119] 在一些实施方案中,硒亲电子试剂是式Z-G、Z-H、Z-I、Z-J、Z-K或Z-L的化合物。

[4120] 

式Z-G 式Z-H 式Z-I 式Z-J 式Z-K 式Z-L

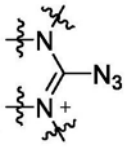
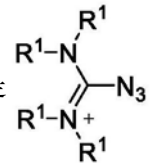
[4121] 在一些实施方案中，硼酸化剂是硼烷-N,N-二异丙基乙胺(BH_3DIPEA)、硼烷-吡啶(BH_3 Py)、硼烷-2-氯吡啶(BH_3 CPy)、硼烷-苯胺(BH_3 An)、硼烷-四氢氟烷(BH_3 THF)或硼烷-二甲基硫(BH_3 Me_2S)。

[4122] 另外的硫亲电子试剂是本领域已知的，并且可以根据本公开来使用。

[4123] 在一些实施方案中，在修饰步骤之后，手性辅助基团从增长的寡核苷酸链上脱落。在一些实施方案中，在修饰步骤之后，手性辅助基团保持与核苷酸间磷原子连接。

[4124] 在方法的一些实施方案中，修饰步骤是氧化步骤。在方法的一些实施方案中，修饰步骤是使用如本申请中在上文所述的类似条件进行的氧化步骤。在一些实施方案中，氧化步骤如例如JP 2010-265304 A和WO2010/064146中所公开。

[4125] 在一些实施方案中，本公开提供了用于引入带非负电荷的核苷酸间键联(包括中性核苷酸间键联)的修饰试剂。

[4126] 在一些实施方案中，可以通过在合适的条件下使P(III)键联与叠氮化物或叠氮基咪唑啉鎓盐(例如，包含  的化合物)反应，将P(III)键联键转化成带非负电荷的核苷酸间键联。在一些实施方案中，叠氮咪唑啉鎓盐是PF_6^-的盐。在一些实施方案中，叠氮咪唑啉鎓盐是  的盐。在一些实施方案中，叠氮咪唑啉鎓盐是2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐。

[4127] 在一些实施方案中，P(III)键联与具有R-G^Z的结构的亲电试剂反应，其中R如本公开所述，并且G^Z是离去基团，例如-Cl、-Br、-I、-OTf、-Oms、-O甲苯磺酰基等。在一些实施方案中，R是-CH_3。在一些实施方案中，R是-CH_2CH_3。在一些实施方案中，R是-$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R是-CH_2OCH_3。在一些实施方案中，R是$CH_3CH_2OCH_2$-。在一些实施方案中，R是$PhCH_2OCH_2$-。在一些实施方案中，R是HC≡C-CH_2-。在一些实施方案中，R是H_3C-C≡C-CH_2-。在一些实施方案中，R是CH_2=$CHCH_2$-。在一些实施方案中，R是CH_3SCH_2-。在一些实施方案中，R是-CH_2COOCH_3。在一些实施方案中，R是-$CH_2COOCH_2CH_3$。在一些实施方案中，R是-$CH_2CONHCH_3$。

[4128] 链延长循环和去保护步骤

[4129] 将加帽的缩合的中间体去封闭以在增长核酸链的5′-末端去除封闭基团来提供化合物。任选地使化合物再进入链延长循环以形成缩合的中间体、加帽的缩合的中间体、修饰的加帽的缩合的中间体和5′-去保护的修饰的加帽中间体。在至少一轮链延长循环之后，通过去除手性助剂配体和其他保护基团，例如核碱基、修饰的核碱基、糖和修饰的糖保护基团，来进一步将5′-去保护的修饰的加帽中间体去封闭，以提供核酸。在其他实施方案中，包含5′-OH部分的核苷是来自如本文所述的先前链延长循环的中间体。在又其他实施方案中，

包含5′-OH部分的核苷是由另一种已知核酸合成方法获得的中间体。在其中使用固体支撑体的实施方案中，然后从固体支撑体上切割磷原子修饰的核酸。在某些实施方案中，出于纯化目的使核酸保持连接在固体支撑体上，并且然后在纯化之后从固体支撑体上切割。

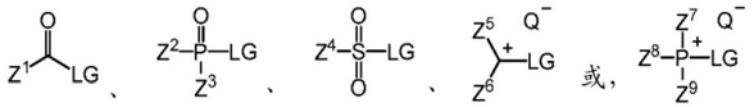
[4130] 在又其他实施方案中，包含5′-OH部分的核苷是由另一种已知核酸合成方法获得的中间体。在又其他实施方案中，包含5′-OH部分的核苷是由如本申请所述的另一种已知核酸合成方法获得的中间体。在又其他实施方案中，包含5′-OH部分的核苷是由另一种已知核酸合成方法获得的中间体，所述合成方法包括方案I所示的一个或多个循环。在又其他实施方案中，包含5′-OH部分的核苷是由另一种已知核酸合成方法获得的中间体，所述合成方法包括方案I-b、I-c或I-d所示的一个或多个循环。

[4131] 在一些实施方案中，本公开提供了使用稳定且可商购获得的材料作为起始物质的寡核苷酸合成方法。在一些实施方案中，本公开提供了用以使用非手性起始物质产生立体控制的磷原子修饰的寡核苷酸衍生物的寡核苷酸合成方法。

[4132] 在一些实施方案中，本公开的方法在去保护步骤下不导致降解。此外，所述方法不需要特殊加帽剂来产生磷原子修饰的寡核苷酸衍生物。

[4133] 缩合试剂

[4134] 根据本公开的方法可用的缩合试剂(C_R)具有任一以下通式：

[4135] 

C_R1、C_R2、C_R3、C_R4或，C_R5

[4136] 其中Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8和Z^9独立地是选自烷基、氨基烷基、环烷基、杂环、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基或杂芳基氧基的任选取代的基团，或者其中Z^2和Z^3、Z^5和Z^6、Z^7和Z^8、Z^8和Z^9、Z^9和Z^7或Z^7和Z^8中的任一个与Z^9一起形成3至20元脂环族环或杂环；Q^-是反阴离子；并且LG是离去基团。

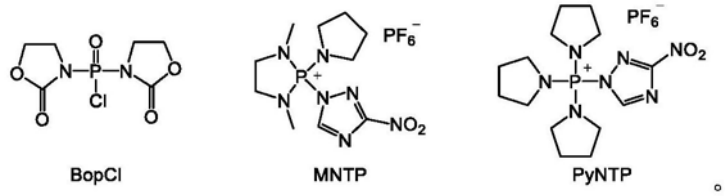
[4137] 在一些实施方案中，缩合试剂C_R的反离子是Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-或SbF_6^-，其中Tf是CF_3SO_2。在一些实施方案中，缩合试剂C_R的离去基团是F、Cl、Br、I、3-硝基-1,2,4-三唑、咪唑、烷基三唑、四唑、五氟苯或1-羟基苯并三唑。

[4138] 根据本公开的方法使用的缩合试剂的实例包括但不限于五氟苯甲酰氯、羰基二咪唑(CDI)、1-均三甲苯磺酰基-3-硝基三唑(MSNT)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI-HCl)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、N,N′-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BopCl)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和O-苯并三唑-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、DIPCDI;N,N′-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰溴(BopBr)、1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)、3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP)、溴三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(PyBrOP)；O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)；以及四甲基氟甲脒六氟磷酸盐(TFFH)。在某些实施方案中，缩合试剂C_R的反离子是Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-或SbF_6^-，其中Tf是CF_3SO_2。

[4139] 在一些实施方案中，缩合试剂是1-(2,4,6-三异丙基苯磺酰基)-5-(吡啶-2-基)四

唑化物、特戊酰氯、溴三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐、N,N′-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BopCl)或2-氯-5,5-二甲基-2-氧代-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷。在一些实施方案中,缩合试剂是N,N′-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BopCl)。在一些实施方案中,缩合试剂选自WO/2006/066260中所述的那些缩合试剂。

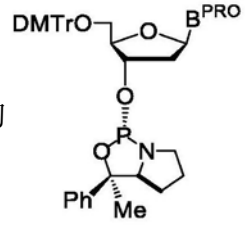
[4140] 在一些实施方案中,缩合试剂是1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)或3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP):

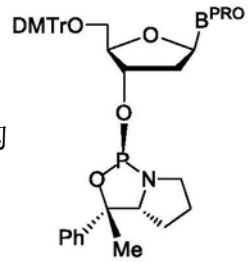
[4141] 

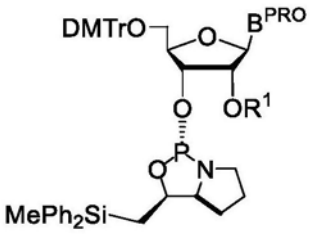
[4142] 核苷偶联搭配物的碱基和糖的选择

[4143] 如本文所述,供根据本公开的方法使用的核苷偶联搭配物可彼此相同,或可彼此不同。在一些实施方案中,用于合成所提供的寡核苷酸的核苷偶联搭配物彼此具有相同结构和/或立体化学构型。在一些实施方案中,用于合成所提供的寡核苷酸的每个核苷偶联搭配物与寡核苷酸的某些其他核苷偶联搭配物不具有相同结构和/或立体化学构型。本文描述了供根据本公开的方法使用的示例性核碱基和糖。相关化学和合成领域技术人员将认识到本文所述的核碱基和糖的任何组合都预期供根据本公开的方法使用。

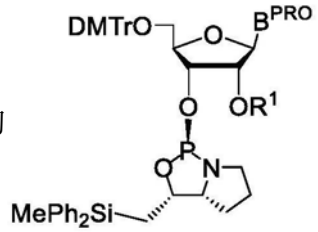
[4144] 偶联步骤

[4145] 供根据本公开使用的示例性偶联程序以及手性试剂和缩合试剂尤其概述于Wada I(JP4348077;WO2005/014609;WO2005/092909)、Wada II(WO2010/064146)、Wada III(WO2012/039448)和手性对照(WO2010/064146)中。供根据本公开使用的手性核苷偶联搭配物在本文中也称为"Wada亚酰胺化物"。在一些实施方案中,偶联搭配物具有结构  其中 ,

B^{PRO}是受保护的核碱基。在一些实施方案中,偶联搭配物具有结构  其中 ,

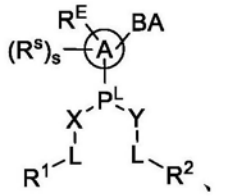
B^{PRO}是受保护的核碱基。在一些实施方案中，偶联搭配物具有结构 

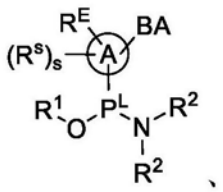
，

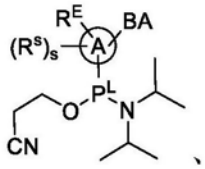
其中B^{PRO}是受保护的核碱基，并且R^1如本文所定义和描述。。在一些实施方案中，偶联搭配物具有结构 

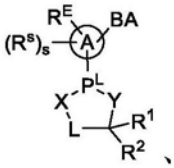
，其中B^{PRO}是受保护的核碱基，并且R^1如本文所定义和描述。。在一些实施方案中，R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^1是Me。

[4146] 在一些实施方案中，本公开提供了可以在寡核苷酸合成中用作亚磷酰胺的化合物，其具有选自下式的结构：

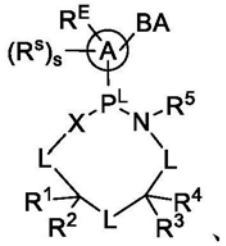
[4147] 

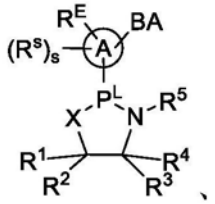
P-I、 

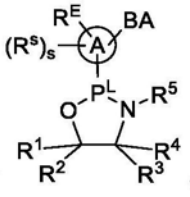
P-II、 

P-III、 

P-IV、

[4148] 

P-V、 

P-VI、和 

P-VII，

[4149] 或其盐，其中：

[4150] R^E是5′-末端基团；

[4151] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

[4152] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[4153] R^1、R^2、R^3、R^4和R^5各自独立地是R^s；

[4154] s是0-20；

[4155] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C

(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[4156] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团:C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环;

[4157] 环A各自独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环;

[4158] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$;

[4159] W是O、S或Se;

[4160] X和Y各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L;

[4161] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R;

[4162] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基,或者

[4163] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键,或者:

[4164] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述原子外,还具有0-10个杂原子;或者

[4165] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个杂原子。

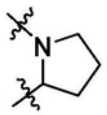
[4166] 在一些实施方案中,杂原子各自独立地选自氧、硫、氮、硅、硼和磷。在一些实施方案中,杂原子各自独立地选自氧、硫、氮或硅。

[4167] 在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-I的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-II的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-III的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-IV的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-V的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-VI的结构。在一些实施方案中,所提供的化合物具有式P-VII的结构。

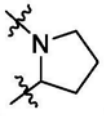
[4168] 在一些实施方案中,P^L是P=O。在一些实施方案中,P^L是P=S。在一些实施方案中,P^L是P。

[4169] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是氢或选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地是选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是任选取代的C_{1-6}脂族,而另一个是任选取代的C_{6-14}芳基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是任选取代的甲基,而另一个是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是氢,而另一个是选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是氢,而另一个是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是氢,而另一个是苯基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是氢,而另一个是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个是氢,而另一个是-

$CH_2Si(R)_3$，其中-CH_2-是任选取代的。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是-$CH_2SiMe(Ph)_2$。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和或部分饱和的单环、双环或多环的3-10元环，其除了与R^5键合的氮之外，还具有0-5个杂原子。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的3-7元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的5-6元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的5-元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成饱和的单环的5-元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的

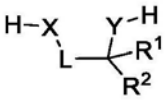


在一些实施方案中，R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成

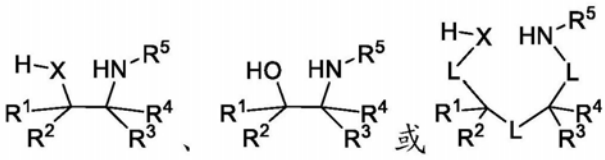


。在一些实施方案中，R^1和R^2中是氢的一个与R^3和R^4中是氢的一个同构(syn)。在一些实施方案中，R^1和R^3是氢，并且它们彼此同构。

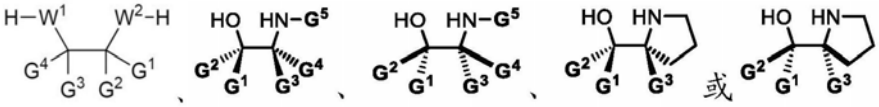
[4170] 在一些实施方案中，变量具有这样的结构，即



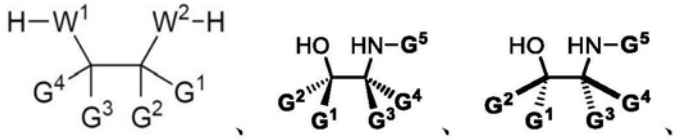
、



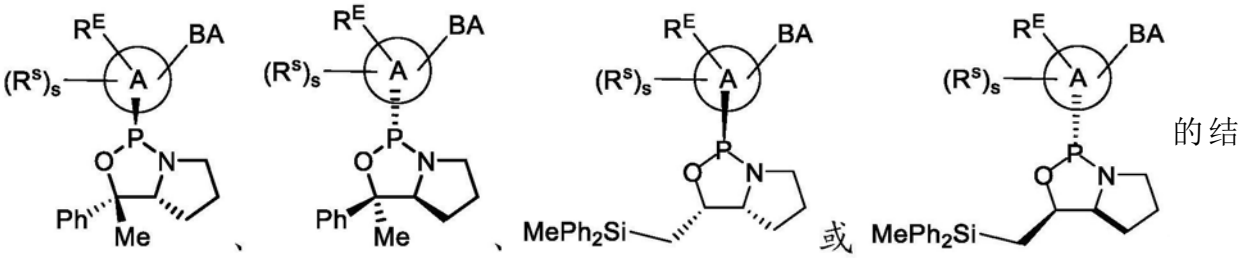
是本公开中所述的手性试剂或手性助剂。在一些实施方案中，手性试剂具有



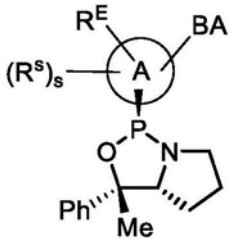
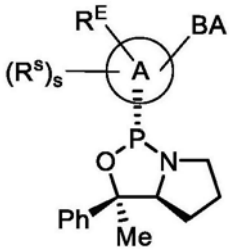
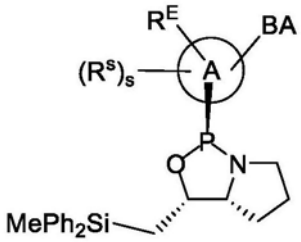
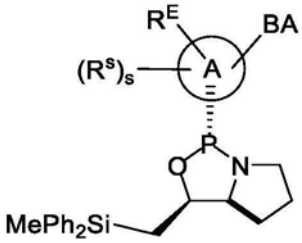
的结构。在一些实施方案中，手性试剂具有

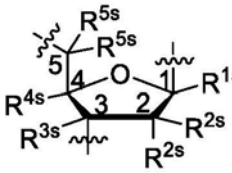
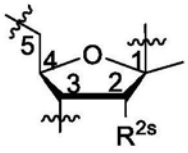
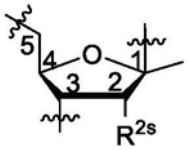
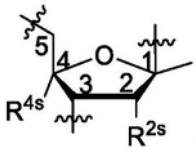
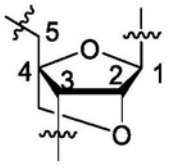
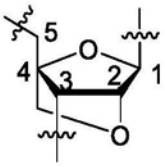
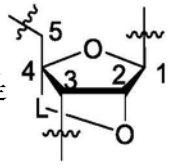


的结构，其中-W^1H和-W^2H或羟基和氨基与亚磷酰胺的磷原子形成键。在一些实施方案中，所提供的化合物，例如亚磷酰胺，具有



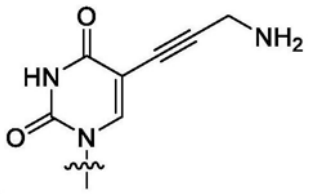
的结

构。在一些实施方案中，所提供的化合物具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的化合物具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的化合物具有  的结构。在一些实施方案中，所提供的化合物具有  的结构。

[4171] 在一些实施方案中，环A是  BA连接在C1处，并且R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地是R^s。在一些实施方案中，环A是  。在一些实施方案中，环A是  。其中R^{2s}不是-OH。在一些实施方案中，环A是  。其中R^{2s}和R^{4s}是R，并且两个R基团与其居间原子一起形成环。在一些实施方案中，环A是任选取代的  。在一些实施方案中，环A是  。在一些实施方案中，环A是  。

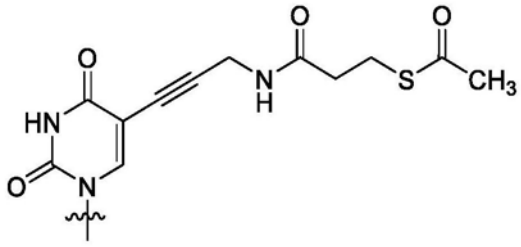
[4172] 在一些实施方案中，BA是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。在一些实施方案中，BA是选自以下的任选取代的基团：C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。在一些实施方案中，BA是选自以下的任选取代的基团：具有1-10个杂原子的

杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。在一些实施方案中，BA是具有1-10个杂原子的任选取代的C_{5-30}杂芳基基团。在一些实施方案中，BA是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。适用于寡核苷酸合成的受保护的核碱基是本领域众所周知的，例如，描述于WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO2017/015555和WO2017/062862中的那些受保护的核碱基，其各自的受保护的核碱基以引用的方式，并且可以根据本公开使用。在一些实施方案中，BA是任选取代的腺嘌呤。在一些实施方案中，BA是受保护的腺嘌呤。BA是任选取代的胸腺嘧啶。在一些实施方案中，BA是受保护的胸腺嘧啶。BA是任选取代的胞嘧啶。在一些实施方案中，BA是受保护的胞嘧啶。BA是任选取代的尿嘧啶。在一些实施方案中，BA是受保护的尿嘧啶。BA是任选取代的鸟苷。在一些实施方案中，BA是受保护的鸟苷。在一些实施方案中，BA是



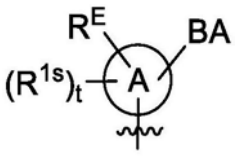
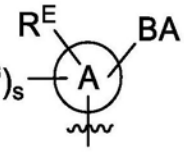
在一些实施方案中，BA是

。

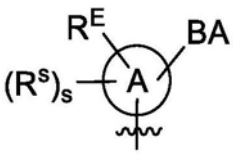
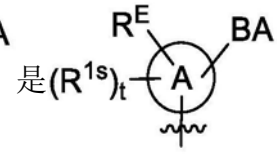
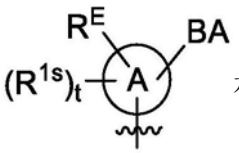
[4173] 

。

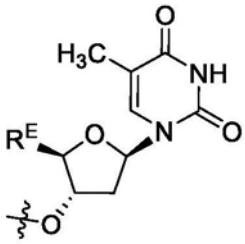
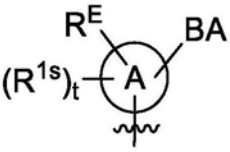
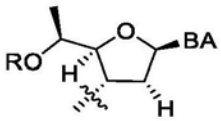
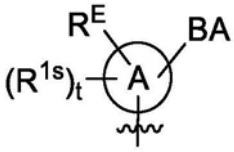
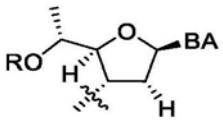
[4174] 本公开中广泛描述了变量的示例性R^E基团。例如，在一些实施方案中，R^E是-CHR-O-R^s，其中R是-H或任选取代的C_{1-4}脂族，并且R^s羟基保护基团。在一些实施方案中，R是甲基并且R^s是DMTr。在一些实施方案中，R^E是-(R)-CH(Me)-ODMTr。在一些实施方案中，R^E是-(S)-CH(Me)-ODMTr。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(OR)$_2$。在一些实施方案中，R^E是-L-P(O)(OR)$_2$，其中R各自独立地是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，-L-是任选取代的-(E)-CH=CH-。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OR)$_2$。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OR)$_2$，其中R各自独立地是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OMe)$_2$。

[4175] 在一些实施方案中，  是  在一些实施方案中，

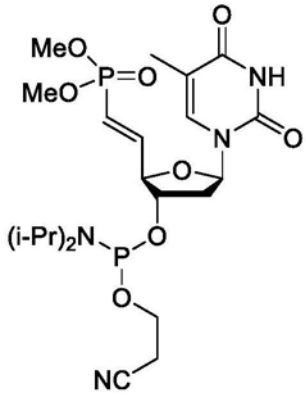
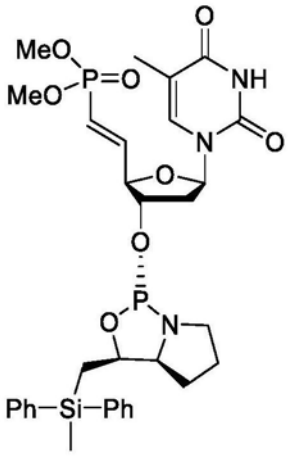
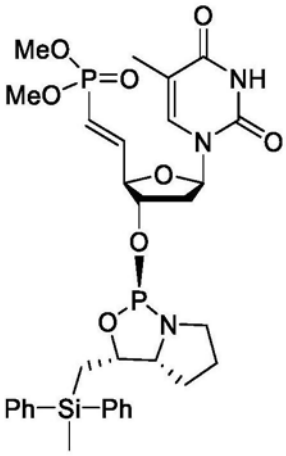
。

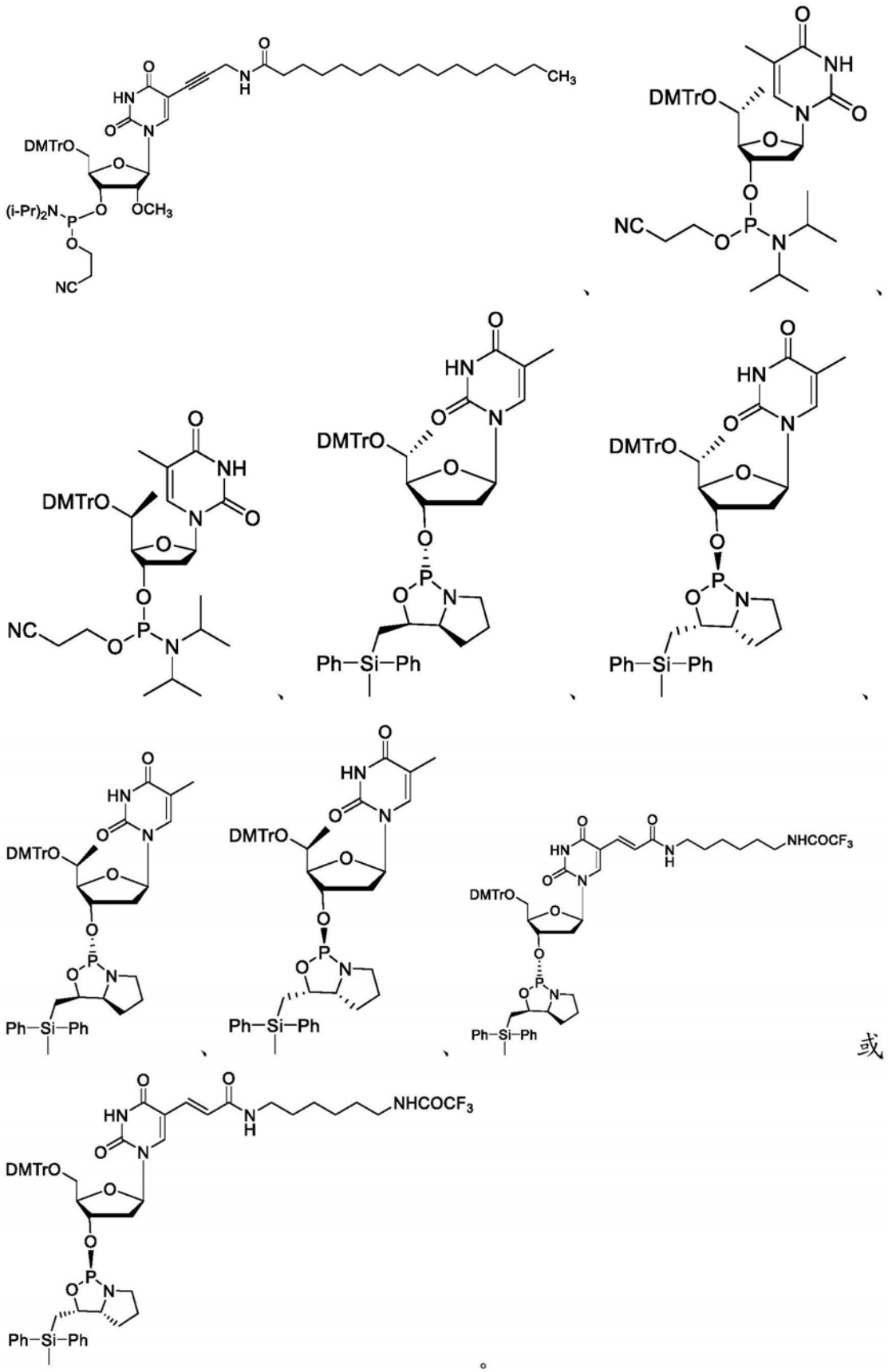
 是  在一些实施方案中，  是

。


在一些实施方案中，  是  ，其中R是羟基保护基团。在一些实施方案中，R是DMTr-。在一些实施方案中，  是  ，其中R是羟基保护基团。在一些实施方案中，R是DMTr-。

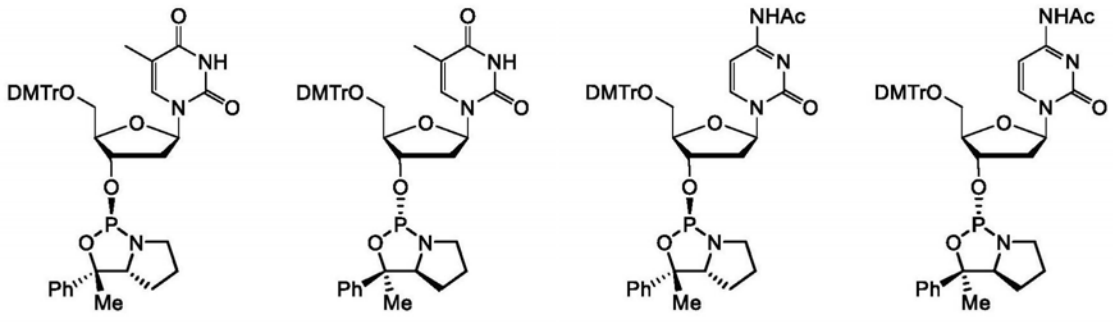
[4176] 在一些实施方案中，所提供的化合物，例如所提供的亚磷酰胺，是

 、  、  、

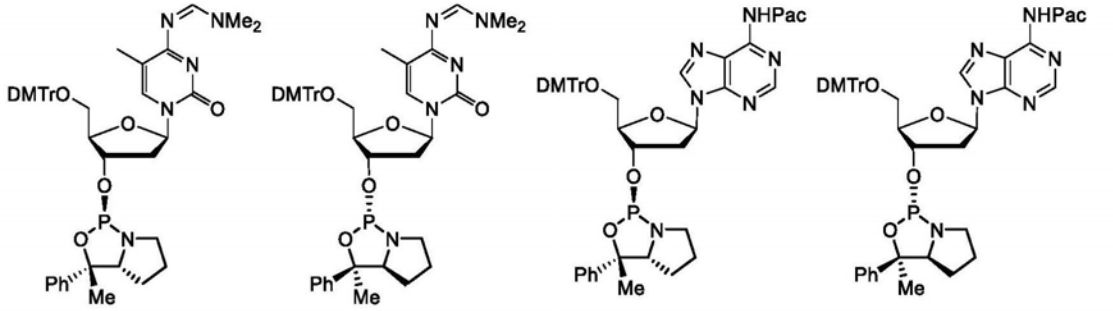


或

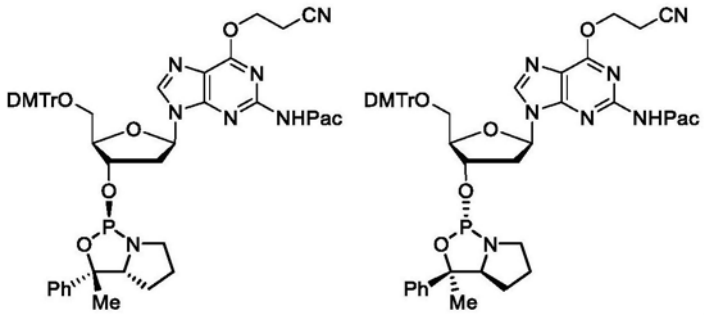
[4177] 以下示出作为偶联搭配物的示例性手性亚磷酰胺：



[4178]



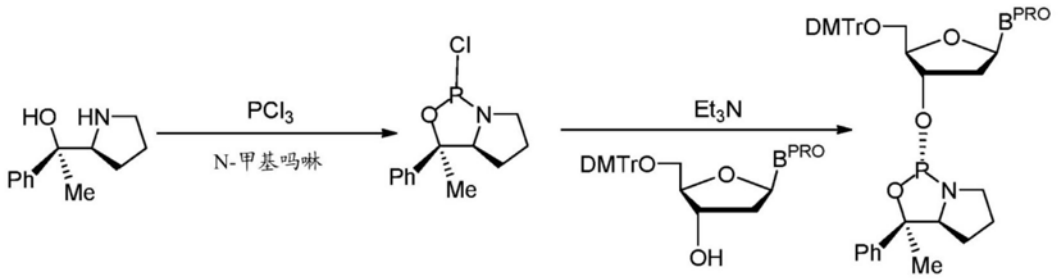
[4179]



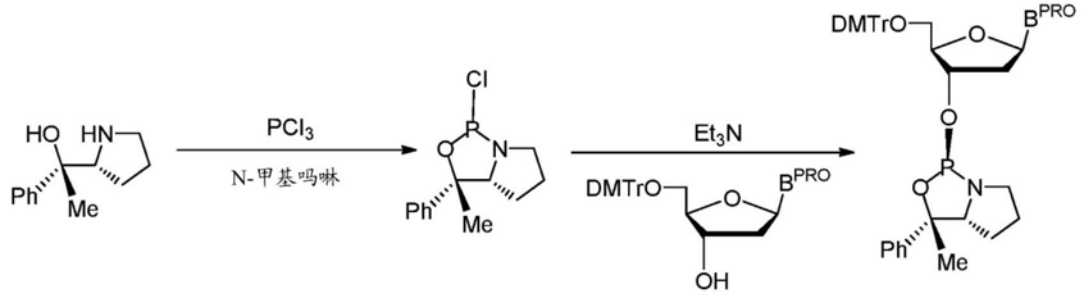
[4180] 另外的实例描述于WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2017/015555和WO/2017/062862中，其各自的亚磷酰胺以引用的方式并入本文。

[4181] 以下方案II中示出一种用于合成偶联搭配物的方法。

[4182] 方案II.偶联搭配物的示例性合成。



[4183]



[4184] 在一些实施方案中，偶联步骤包括使寡核苷酸的核苷酸单元的游离羟基与核苷偶联搭配物在合适的条件下反应以实现偶联。在一些实施方案中，偶联步骤之前是去封闭步骤。例如，在一些实施方案中，增长寡核苷酸的5′羟基被封闭(即受保护)，并且必须进行去封闭以便随后与核苷偶联搭配物反应。

[4185] 一旦增长寡核苷酸的适当羟基已被去封闭，则洗涤并干燥支撑体以为递送包含手性试剂的溶液和包含活化剂的溶液做准备。在一些实施方案中，手性试剂和活化剂同时递送。在一些实施方案中，共递送包括递送一定量的呈溶液形式的手性试剂(例如亚磷酰胺溶液)和一定量的呈在诸如腈溶剂(例如乙腈)的极性非质子性溶剂中的溶液形式的活化剂(例如CMPT溶液)。

[4186] 在一些实施方案中，偶联步骤提供粗产物组合物，其中手性亚磷酸酯产物以非对映异构过量＞95％存在。在一些实施方案中，手性亚磷酸酯产物以非对映异构过量＞96％存在。在一些实施方案中，手性亚磷酸酯产物以非对映异构过量＞97％存在。在一些实施方案中，手性亚磷酸酯产物以非对映异构过量＞98％存在。在一些实施方案中，手性亚磷酸酯产物以非对映异构过量＞99％存在。

[4187] 加帽步骤：

[4188] 所提供的用于制备手性控制的寡核苷酸的方法包括加帽步骤。在一些实施方案中，加帽步骤是单一步骤。在一些实施方案中，加帽步骤是两个步骤。在一些实施方案中，加帽步骤超过两个步骤。

[4189] 在一些实施方案中，加帽步骤包括对手性助剂的游离胺加帽以及对任何残余未反应的5′羟基加帽的步骤。在一些实施方案中，手性助剂的游离胺和未反应的5′羟基是用相同加帽基团来加帽。在一些实施方案中，手性助剂的游离胺和未反应的5′羟基是用不同加帽基团来加帽。在某些实施方案中，用不同加帽基团加帽允许在合成寡核苷酸的过程中选择性去除一个加帽基团，而不是另一个加帽基团。在一些实施方案中，两个基团的加帽同时发生。在一些实施方案中，两个基团的加帽迭代发生。

[4190] 在某些实施方案中，加帽迭代发生，并且包括对游离胺加帽的第一步骤，之后是对游离5′羟基加帽的第二步骤，其中游离胺与5′羟基两者均用相同加帽基团加帽。例如，在一

些实施方案中，手性助剂的游离胺是使用酸酐(例如苯氧基乙酸酐，即Pac_2O)加帽，随后用相同酸酐对5′羟基加帽。在某些实施方案中，用相同酸酐对5′羟基加帽发生在不同条件下(例如在一种或多种其他试剂存在下)。在一些实施方案中，对5′羟基加帽在胺碱存在下在醚溶剂(例如在THF中的NMI(N-甲基咪唑))中发生。短语“加帽基团”在本文中可与短语“保护基团”和“封闭基团”互换使用。

[4191] 在一些实施方案中，胺加帽基团的特征在于它有效地对胺加帽，使得它防止中间亚磷酸酯种类重排和/或分解。在一些实施方案中，选择能够保护手性助剂的胺以便防止核苷酸间键联磷的分子内切割的加帽基团。

[4192] 在一些实施方案中，5′羟基加帽基团的特征在于它有效地对羟基加帽，使得它防止出现由于未能在第一循环中反应但接着在一个或多个随后循环中反应的寡核苷酸链的反应而产生的“短聚体”，例如“n-m”(m和n是整数，并且m＜n;n是所靶向的寡核苷酸中的碱基的数目)杂质。存在此类短聚体(尤其“n-1”)对粗寡核苷酸的纯度具有有害影响，并且使得寡核苷酸的最终纯化变得繁重，并且一般是低产率的。

[4193] 在一些实施方案中，特定帽基于它有利于在特定条件下的特定类型的反应的趋势来选择。例如，在一些实施方案中，选择能够促进E1消除反应的加帽基团，所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。在一些实施方案中，选择能够促进E2消除反应的加帽基团，所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。在一些实施方案中，选择能够促进β-消除反应的加帽基团，所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。

[4194] 修饰步骤：

[4195] 如本文所用，短语“修饰步骤(modifying step)”、修饰步骤(modification step)和“P修饰步骤(P-modification step)”可互换使用，并且一般是指用于安置修饰的核苷酸间键联的任一个或多个步骤。在一些实施方案中，修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。本公开的P修饰步骤发生在组装所提供的寡核苷酸过程中，而不是在所提供的寡核苷酸组装完成之后。因此，所提供的寡核苷酸的每个核苷酸单元可在安置核苷酸单元所处的循环过程中在键联磷处单独地进行修饰。

[4196] 在一些实施方案中，合适的P修饰试剂是硫亲电子试剂、硒亲电子试剂、氧亲电子试剂、硼酸化试剂或叠氮化物试剂。

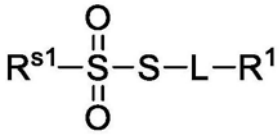
[4197] 例如，在一些实施方案中，硒试剂是元素硒、硒盐或取代的二硒化物。在一些实施方案中，氧亲电子试剂是元素氧、过氧化物或取代的过氧化物。在一些实施方案中，硼酸化试剂是硼烷-胺(例如，N,N-二异丙基乙胺(BH_3·DIPEA)、硼烷-吡啶(BH_3·Py)、硼烷-2-氯吡啶(BH_3·CPy)、硼烷-苯胺(BH_3·An))、硼烷醚试剂(例如硼烷四氢呋喃(BH_3·THF))、硼烷-二烷基硫醚试剂(例如BH_3·Me_2S)、苯胺-氰基硼烷或三苯基膦-羰基烷氧基硼烷。在一些实施方案中，叠氮化物试剂包含能够经受随后的还原以提供胺基团的叠氮化物基团。

[4198] 在一些实施方案中，P修饰试剂是如本文所述的硫化试剂。在一些实施方案中，修饰步骤包括使磷硫化以提供硫代磷酸酯键联或硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，修饰步骤提供具有式I的核苷酸间键联的寡核苷酸。

[4199] 在一些实施方案中，本公开提供了硫化试剂以及制备和使用所述硫化试剂的方法。

[4200] 在一些实施方案中，此类硫化试剂是硫代磺酸酯试剂。在一些实施方案中，硫代磺

酸酯试剂具有式S-I结构：

[4201] 

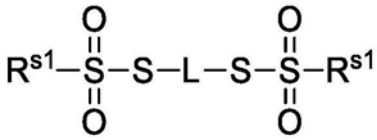
[4202] **S-I**

[4203] 其中：

[4204] R^{s1}是R；并且

[4205] R、L和R^1各自独立地如上文和本文中所定义和描述。

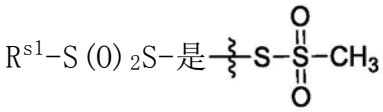
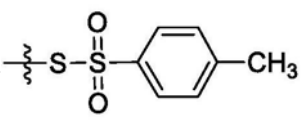
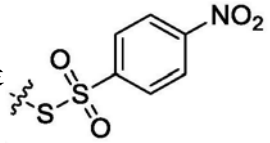
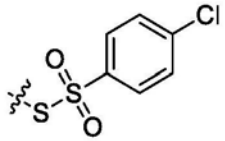
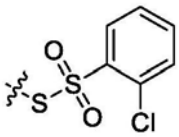
[4206] 在一些实施方案中，硫化试剂是双(硫代磺酸酯)试剂。在一些实施方案中，双(硫代磺酸酯)试剂具有式S-II结构：

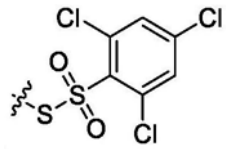
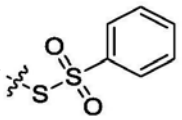
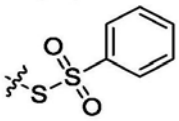
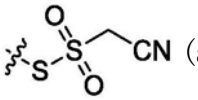
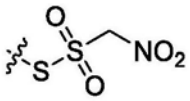
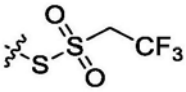
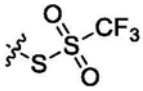
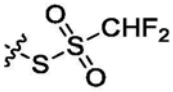
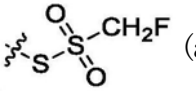
[4207] 

S-II

[4208] 其中R^{s1}和L各自独立地如上文和本文中所定义和描述。

[4209] 如以上所一般定义，R^{s1}是R，其中R如上文和本文中所定义和描述。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的脂族、芳基、杂环基或杂芳基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的烷基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的烷基。在一些实施方案中，R^{s1}是甲基。在一些实施方案中，R^{s1}是氰基甲基。在一些实施方案中，R^{s1}是硝基甲基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的芳基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是对硝基苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是对甲基苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是对氯苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是邻氯苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是2,4,6-三氯苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是五氟苯基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的杂环基。在一些实施方案中，R^{s1}是任选取代的杂芳基。

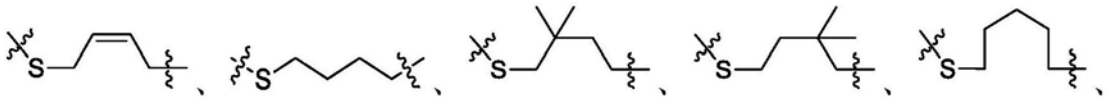
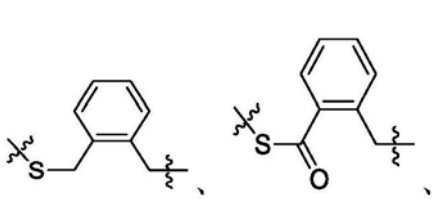
[4210] 在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (MTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (TTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (NO$_2$PheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (p-ClPheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (o-ClPheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是

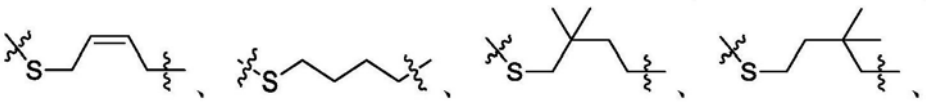

(2,4,6-TriClPheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是 
(PheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (PFPheTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-CNMTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-NO_2MTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-CF_3MTS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-CF_3TS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-CHF_2TS)。在一些实施方案中，R^{s1}-S(O)$_2$S-是  (a-CH_2FTS)。

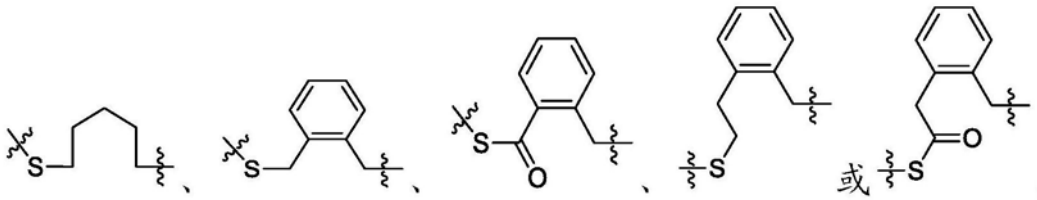
[4211] 在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烷基。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烯基。在一些实施方案中，L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选取代的C_1-C_6亚烷基，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：任选取代的C_1-C_6亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。在一些实施方案中，在一些实施方案中，R^{L3}是任选取代的-S-(C_1-C_6亚烯基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-CO-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-、或-S-CO-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-。在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中L是-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，并且硫原子连接到R^1。

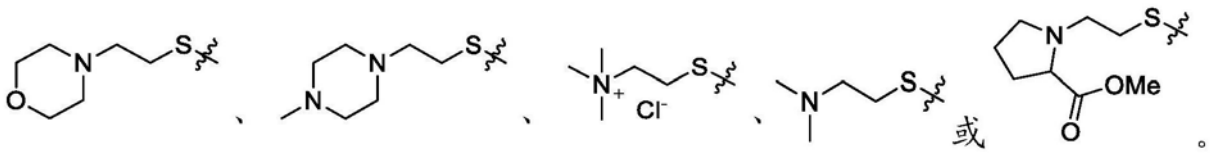
[4212] 在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中L是亚烷基、亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。

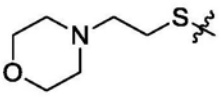
[4213] 在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中L是

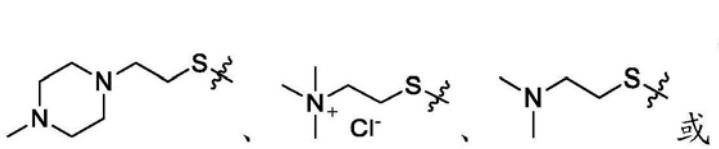


在一些实施方案中，L是



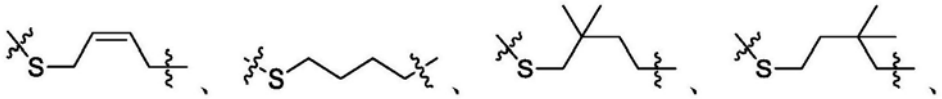

其中硫原子连接到R^1。在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中R^1是

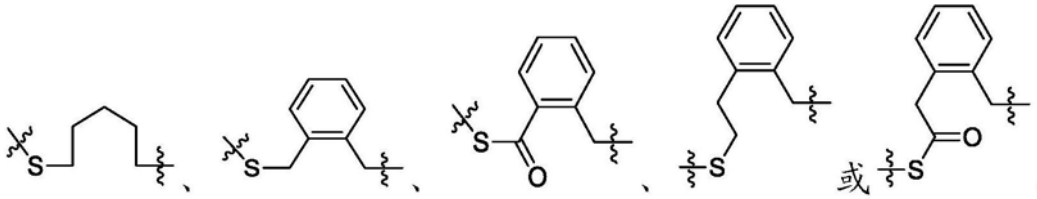
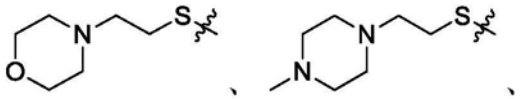

。

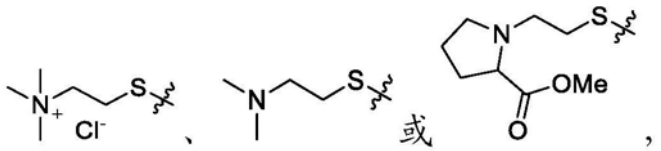
在一些实施方案中，R^1是 
、


其中硫原子连接到L。

在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中L是



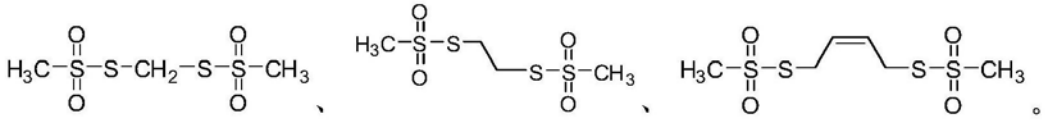

其中硫原子连接到R^1；并且R^1是 
、


其中硫原子连接到L。

[4214] 在一些实施方案中，硫化试剂具有结构S-I或S-II，其中R^1是-S-R^{L2}，其中R^{L2}如上文和本文中所定义和描述。在一些实施方案中，R^{L2}是选自以下的任选取代的基团：-S-(C_1-C_6亚烷基)-杂环基、-S-(C_1-C_6亚烯基)-杂环基、-S-(C_1-C_6亚烷基)-N(R′)$_2$、-S-(C_1-C_6亚烷基)-N(R′)$_3$，其中R′各自如上所定义并如本文所述。

[4215] 在一些实施方案中，-L-R^1是-R^{L3}-S-S-R^{L2}，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。在一些实施方案中，-L-R^1是-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}，其中变量各自独立地如上所定义并如本文所述。

[4216] 以下示出示例性式S-II的双(硫代磺酸酯)试剂：

[4217] 

[4218] 在一些实施方案中，硫化试剂是具有下式中的一个的化合物：

[4219] S_8、R^{s2}-S-S-R^{s3}或R^{s2}-S-X^s-R^{s3}，

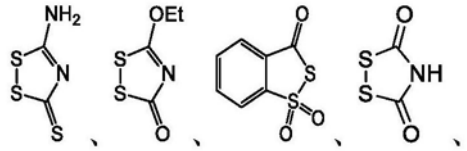
[4220] 其中：

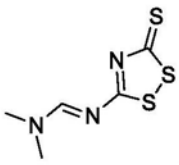
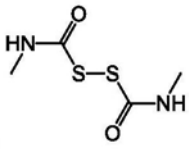
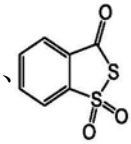
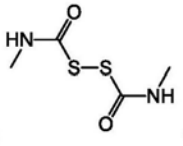
[4221] R^{s2}和R^{s3}各自独立地是选自以下的任选取代的基团：脂族、氨基烷基、碳环基、杂环基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基；或

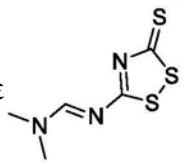
[4222] R^{s2}和R^{s3}连同其所结合的原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环；

[4223] X^s是-S(O)$_2$-、-O-或-N(R′)-；并且

[4224] R′如上文和本文中所定义和描述。

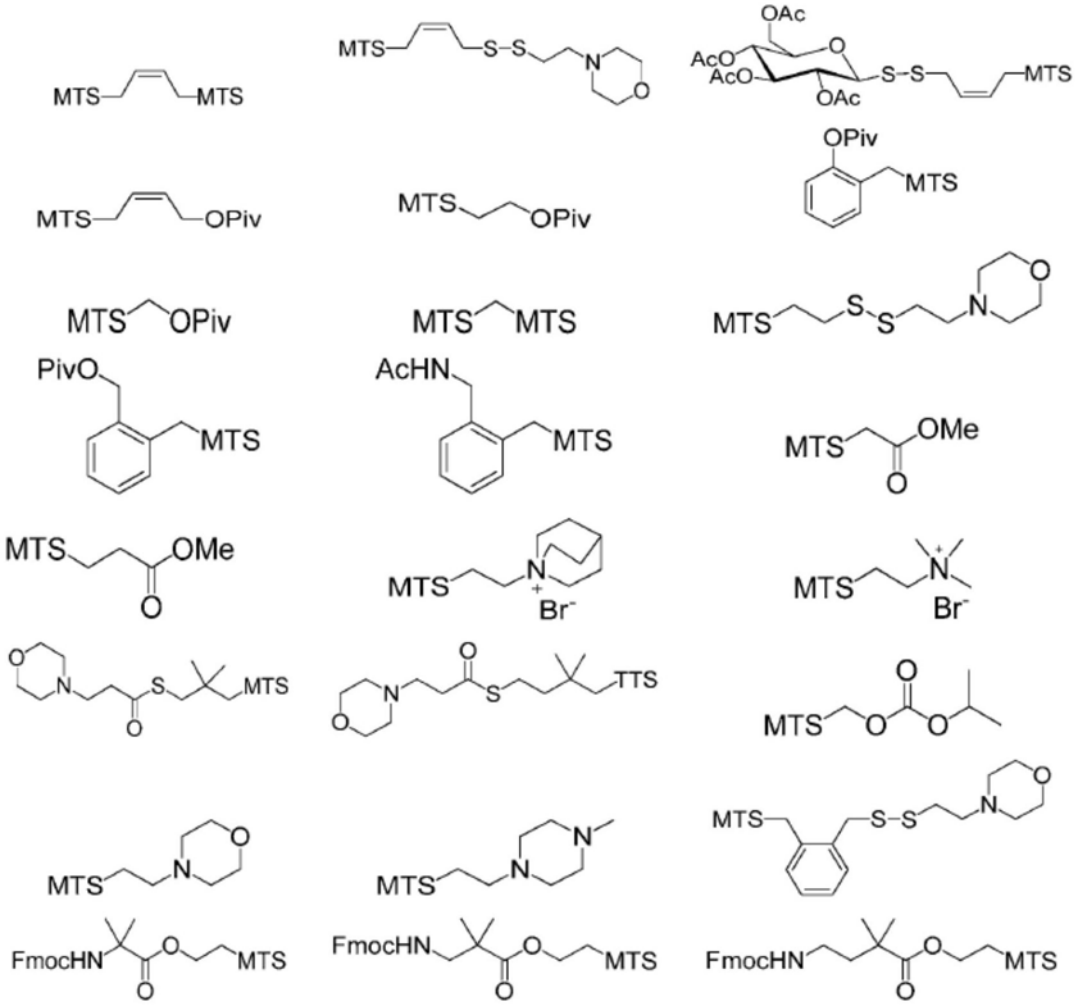
[4225] 在一些实施方案中，硫化试剂是S_8、 

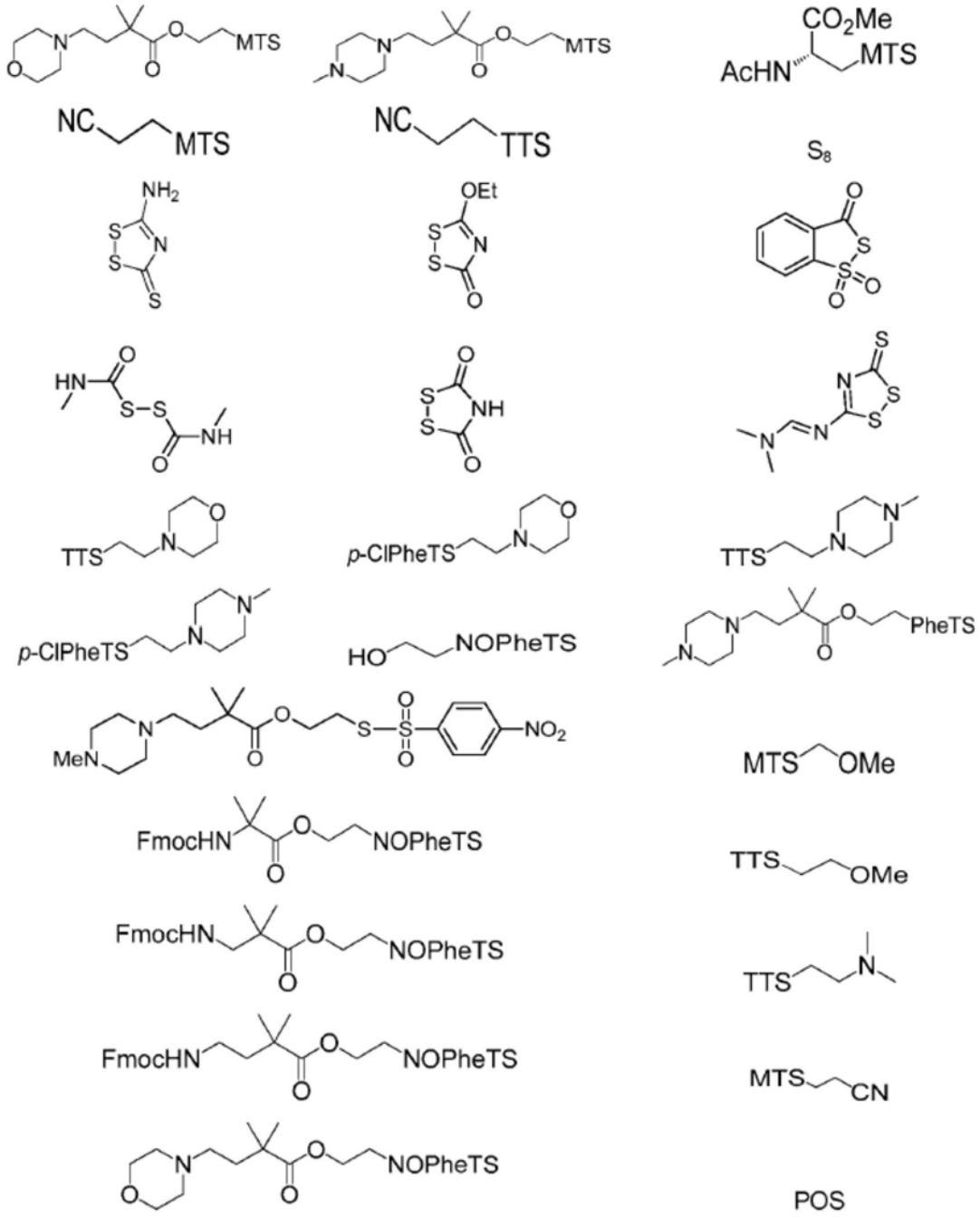
 或  。在一些实施方案中，硫化试剂是S_8、  或  。

在一些实施方案中，硫化试剂是  。

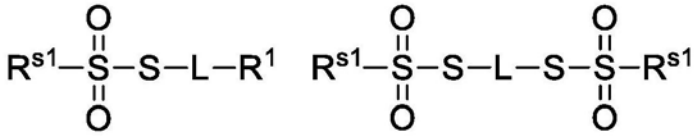
[4226] 以下示出示例性硫化试剂：

[4227]


MTS
MTS
MTS
S
S
N
O
OAc
AcO
AcO
O
OAc
S
S
MTS
MTS
OPiv
OPiv
MTS
OPiv
MTS
MTS
MTS
S
S
N
O
PivO
MTS
AcHN
MTS
MTS
OMe
O
MTS
OMe
O
MTS
N
+
Br-
MTS
N
+
Br-
O
N
S
MTS
O
O
N
S
TTS
O
MTS
O
O
O
MTS
N
O
MTS
N
N
MTS
S
S
N
O
FmocHN
O
O
MTS
O
FmocHN
O
O
MTS
O
FmocHN
O
O
MTS
O

[4228] 

[4229] 在一些实施方案中,所提供的硫化试剂用于修饰H-膦酸酯。例如,在一些实施方案中,H-膦酸酯寡核苷酸使用例如Wada I或Wada II的方法合成,并且是使用式S-I或S-II的硫化试剂修饰:

[4230] 

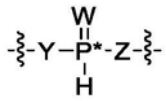
S-I S-II ,

[4231] 其中R^{S1}、L和R^{1}各自如上文和本文中所定义和描述。

[4232] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于合成硫代磷酸三酯的方法,其包括以

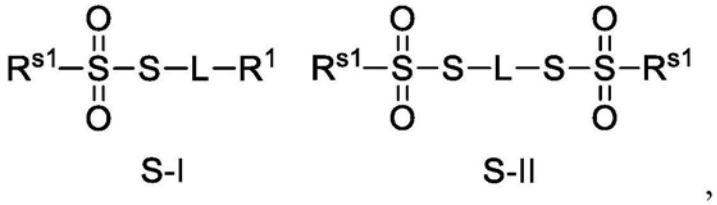
下步骤：

[4233] i)使具有以下结构的H-膦酸酯：

[4234] 

[4235] 其中W、Y和Z各自如上文和本文中所定义和描述，与硅烷基化试剂反应以提供硅烷基氧基膦酸酯；以及

[4236] ii)使所述硅烷基氧基膦酸酯与具有结构S-I或S-II的硫化试剂：

[4237] 

S-I S-II ，

[4238] 反应以提供硫代磷酸三酯。

[4239] 在一些实施方案中，使用硒亲电子试剂替代硫化试剂以引入对核苷酸间键联的修饰。在一些实施方案中，硒亲电子试剂是具有下式中的一个的化合物：

[4240] Se、R^{s2}-Se-Se-R^{s3}或R^{s2}-Se-X^{s}-R^{s3}，

[4241] 其中：

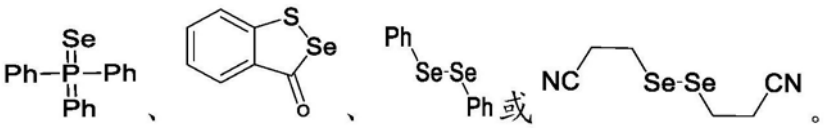
[4242] R^{s2}和R^{s3}各自独立地是选自以下的任选取代的基团：脂族、氨基烷基、碳环基、杂环基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺和硫羰基；或

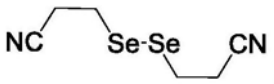
[4243] R^{s2}和R^{s3}连同其所结合的原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环；

[4244] X^{s}是-S(O)$_2$-、-O-或-N(R′)-；并且

[4245] R′如上文和本文中所定义和描述。

[4246] 在其他实施方案中，硒亲电子试剂是化合物Se、KSeCN、



在一些实施方案中，硒亲电子试剂是Se或  。

[4247] 各种硫化试剂和硫代磺酸酯试剂是本领域已知的，并且可以根据本公开来使用。

[4248] 在一些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于与单一硫原子(例如-S^{-}或=S)相反，在硫化过程中转移到磷的部分是取代的硫(例如-SR)。

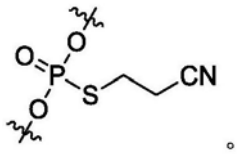
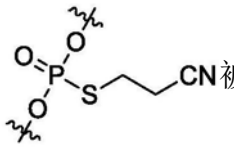
[4249] 在一些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于试剂的活性可通过用某一吸电子或供电子基团修饰试剂来调整。

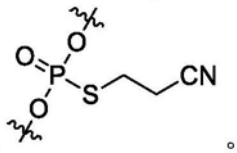
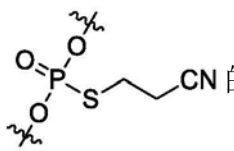
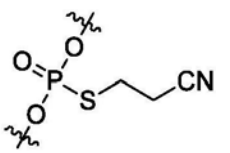
[4250] 在一些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于它是结晶的。在一些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于它具有高结晶度。在某些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于试剂易于通过例如重结晶进行纯化。在某些实施方案中，供根据本公开使用的硫化试剂的特征在于它基本上不含含硫杂质。在一些

实施方案中，基本上不含含硫杂质的硫化试剂表现出增加的效率。

[4251] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或多个磷酸二酯键联。为了合成此类手性控制的寡核苷酸，一个或多个修饰步骤任选地被氧化步骤替代以安置对应的磷酸二酯键联。在一些实施方案中，氧化步骤以类似于普通寡核苷酸合成的方式进行。在一些实施方案中，氧化步骤包括使用I_2。在一些实施方案中，氧化步骤包括使用I_2和吡啶。在一些实施方案中，氧化步骤包括使用含0.02M I_2的THF/吡啶/水(70:20:10-v/v/v)共溶剂系统。方案I-c中示出了示例性循环。

[4252] 在一些实施方案中，硫代磷酸酯是通过用硫化试剂(例如3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮)的硫化直接形成的。在一些实施方案中，在直接安置硫代磷酸酯后，手性辅助基团仍然连接到核苷酸间磷原子。在一些实施方案中，需要另外的去保护步骤以去除手性助剂(例如，对于DPSE型手性助剂，使用TBAF、HF-Et_3N等)。

[4253] 在一些实施方案中，硫代磷酸酯前体用于合成包含硫代磷酸酯键联的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，这种硫代磷酸酯前体是  在一些实施方案中，在循环退出之后在标准去保护/释放程序过程中，  被转化成硫代磷酸二酯键联。下文进一步示出实例。

[4254] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或多个磷酸二酯键联和一个或多个硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或多个磷酸二酯键联和一个或多个硫代磷酸二酯键联，其中至少一个磷酸二酯键联是当从3′至5′合成时在所有硫代磷酸二酯键联之后进行安置。为了合成此类手性控制的寡核苷酸，在一些实施方案中，一个或多个修饰步骤任选地被氧化步骤替代以安置对应的磷酸二酯键联，并且安置硫代磷酸二酯键联各自的硫代磷酸酯前体。在一些实施方案中，硫代磷酸酯前体在达成所需寡核苷酸长度之后被转化成硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，在循环过程中或在循环退出之后的去保护/释放步骤使硫代磷酸酯前体转化成硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，硫代磷酸酯前体的特征在于它能够通过β-消除路径来去除。在一些实施方案中，硫代磷酸酯前体是  如本领域普通技术人员所了解，在合成过程中使用例如  的硫代磷酸酯前体的一个益处是在某些条件下，  比硫代磷酸酯更稳定。

[4255] 在一些实施方案中，硫代磷酸酯前体是如本文所述的磷保护基团，例如，2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苯甲基、邻硝基苯甲

基、2-(对硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯基乙基、3-(N-叔丁基甲酰氨基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氨基乙基、2-(N-甲酰基,N甲基)氨基乙基、4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]丁基。下文进一步示出实例。

[4256] 如上文所指出,在一些实施方案中,硫化发生在从增长的寡核苷酸上切割手性试剂的条件下。在一些实施方案中,硫化发生在不从增长的寡核苷酸上切割手性试剂的条件下。

[4257] 在一些实施方案中,将硫化试剂溶解于合适的溶剂中,并递送到柱。在某些实施方案中,溶剂是极性非质子性溶剂,诸如腈溶剂。在一些实施方案中,溶剂是乙腈。在一些实施方案中,硫化试剂的溶液是通过在腈溶剂(例如乙腈)中混合硫化试剂(例如如本文所述的硫代磺酸酯衍生物)与BSTFA(N,O-双-三甲基硅烷基-三氟乙酰胺)来制备。在一些实施方案中,不包括BSTFA。例如,本发明人已发现反应性相对更大的通式R^{s2}-S-S(O)$_2$-R^{s3}的硫化试剂可常在不存在BSTFA的情况下成功参与硫化反应。仅给出一个实例,发明人已证明当R^{s2}是对硝基苯基且R^{s3}是甲基时,则不需要BSTFA。鉴于本公开,本领域技术人员将能够容易地确定不需要BSTFA的其他情况和/或硫化试剂。

[4258] 在一些实施方案中,硫化步骤是在室温下进行。在一些实施方案中,硫化步骤是在诸如约0℃、约5℃、约10℃或约15℃的较低温度下进行。在一些实施方案中,硫化步骤是在大于约20℃的高温下进行。

[4259] 在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约120分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约90分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约60分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约30分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约25分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约20分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约15分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约10分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约5分钟至约60分钟。

[4260] 在一些实施方案中,硫化反应运行约5分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约10分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约15分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约20分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约25分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约30分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约35分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约40分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约45分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约50分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约55分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约60分钟。

[4261] 出乎意料地发现,根据本公开的方法制备的某些硫化修饰产物出乎意料地稳定。在一些实施方案中,出乎意料地稳定的产物是硫代磷酸三酯。在一些实施方案中,出乎意料地稳定的产物是包含一个或多个具有式I-c的结构的核苷酸间键联的手性控制的寡核苷酸。

[4262] 相关领域技术人员将认识到本文所述的硫化方法和本文所述的硫化试剂也可用于修饰H-膦酸酯寡核苷酸,诸如Wada II(WO2010/064146)中所述的那些寡核苷酸的背景下。

[4263] 在一些实施方案中,硫化反应具有的逐步硫化效率为至少约80%、85%、90%、

95％、96％、97％或98％。在一些实施方案中，硫化反应提供纯度是至少98％的粗二核苷酸产物组合物。在一些实施方案中，硫化反应提供纯度是至少90％的粗四核苷酸产物组合物。在一些实施方案中，硫化反应提供纯度是至少70％的粗十二核苷酸产物组合物。在一些实施方案中，硫化反应提供纯度是至少50％的粗二十核苷酸产物组合物。

[4264] 一旦修饰键联磷的步骤完成，寡核苷酸即经受另一个去封闭步骤以为再进入循环做准备。在一些实施方案中，手性助剂在硫化之后保持完整，并且在随后去封闭步骤过程中进行去封闭，所述去封闭步骤必须发生在再进入循环之前。重复去封闭、偶联、加帽和修饰的过程直至增长的寡核苷酸达到所需长度，此时寡核苷酸可立刻从固体支撑体上切割，或出于纯化目的保持连接到支撑体并稍后切割。在一些实施方案中，一个或多个保护基团存在于一个或多个核苷酸碱基上，并且从支撑体上切割寡核苷酸以及将碱基去保护发生在单一步骤中。在一些实施方案中，一个或多个保护基团存在于一个或多个核苷酸碱基上，并且从支撑体上切割寡核苷酸以及将碱基去保护发生在一个以上步骤中。在一些实施方案中，去保护以及从支撑体上切割发生在使用例如一种或多种胺碱的碱性条件下。在某些实施方案中，所述一种或多种胺碱包括丙胺。在某些实施方案中，一种或多种胺碱包括吡啶。

[4265] 在一些实施方案中，从支撑体上切割和/或去保护发生在约30℃至约90℃的高温下。在一些实施方案中，从支撑体上切割和/或去保护发生在约40℃至约80℃的高温下。在一些实施方案中，从支撑体上切割和/或去保护发生在约50℃至约70℃的高温下。在一些实施方案中，从支撑体上切割和/或去保护发生在约60℃的高温下。在一些实施方案中，从支撑体上切割和/或去保护发生环境温度下。

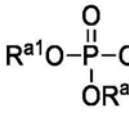
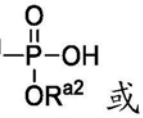
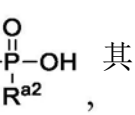
[4266] 示例性纯化程序在本文中进行描述并且/或者一般是相关领域中已知的。

[4267] 值得注意的是，在每个循环过程中从增长的寡核苷酸去除手性助剂由于至少以下的原因而有益：(1)当在磷上安置潜在敏感性官能团时，助剂将不必在寡核苷酸合成结束时在单独步骤中去除；以及(2)倾向于经受副反应和/或受随后化学过程干扰的不稳定的磷-助剂中间体得以避免。因此，在每个循环过程中去除手性助剂使得总合成更有效。

[4268] 尽管上文描述了在循环背景下的去封闭步骤，但下文包括其他一般性方法。

[4269] 去封闭步骤

[4270] 在一些实施方案中，偶联步骤之前是去封闭步骤。例如，在一些实施方案中，增长的寡核苷酸的5′羟基被封闭(即受保护)，并且必须被去封闭以便随后与核苷偶联搭配物反应。

[4271] 在一些实施方案中，酸化用于去除封闭基团。在一些实施方案中，酸是布仑斯特(Brønsted)酸或路易斯(Lewis)酸。可用的布仑斯特酸是在有机溶剂或水(在80％乙酸的情况下)中的pKa(25℃，在水中)值为-0.6(三氟乙酸)至4.76(乙酸)的羧酸、烷基磺酸、芳基磺酸、磷酸及其衍生物、膦酸及其衍生物、烷基膦酸及其衍生物、芳基膦酸及其衍生物、次膦酸、二烷基次膦酸和二芳基次膦酸。酸化步骤中使用的酸的浓度(1％至80％)取决于酸的酸性。必须考虑酸强度，因为强酸条件将导致去嘌呤/去嘧啶，其中嘌呤基或嘧啶基碱基从核糖环和/或其他糖环上切割。在一些实施方案中，酸选自$R^{a1}COOH$、$R^{a1}SO_3H$、$R^{a3}SO_3H$、  、  或  ，其中R^{a1}和R^{a2}各自独立地是氢或任选取代的烷基或

芳基，并且R^{a3}是任选取代的烷基或芳基。

[4272] 在一些实施方案中，酸化通过路易斯酸在有机溶剂中达成。此类可用的路易斯酸的实例是$Zn(X^a)_2$，其中X^a是Cl、Br、I或CF_3SO_3。

[4273] 在一些实施方案中，酸化步骤包括添加一定量的布仑斯特酸或路易斯酸以从缩合的中间体有效去除封闭基团而不去除嘌呤部分。

[4274] 可用于酸化步骤中的酸也包括但不限于在有机溶剂中的10％磷酸、在有机溶剂中的10％盐酸、在有机溶剂中的1％三氟乙酸、在有机溶剂中的3％二氯乙酸或三氯乙酸或在水中的80％乙酸。选择这个步骤中使用的任何布仑斯特酸或路易斯酸的浓度使得酸浓度不超过导致从糖部分上切割核碱基的浓度。

[4275] 在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的1％三氟乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的约0.1％至约8％三氟乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的3％二氯乙酸或三氯乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的约0.1％至约10％二氯乙酸或三氯乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的3％三氯乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在有机溶剂中的约0.1％至约10％三氯乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在水中的80％乙酸。在一些实施方案中，酸化包括添加在水中的约50％至约90％、或约50％至约80％、约50％至约70％、约50％至约60％、约70％至约90％乙酸。在一些实施方案中，酸化包括向酸性溶剂中进一步添加阳离子清除剂。在某些实施方案中，阳离子清除剂可以是三乙基硅烷或三异丙基硅烷。在一些实施方案中，封闭基团通过酸化去封闭，所述酸化包括添加在有机溶剂中的1％三氟乙酸。在一些实施方案中，封闭基团通过酸化去封闭，所述酸化包括添加在有机溶剂中的3％二氯乙酸。在一些实施方案中，封闭基团通过酸化去封闭，所述酸化包括添加在有机溶剂中的3％三氯乙酸。在一些实施方案中，封闭基团通过酸化去封闭，所述酸化包括添加在二氯甲烷中的3％三氯乙酸。

[4276] 在某些实施方案中，本公开的方法是在合成仪上完成的，并且将增长的寡核苷酸的羟基去封闭的步骤包括向合成仪管柱中递送一定量的溶剂，所述管柱含有寡核苷酸所连接的固体支撑体。在一些实施方案中，溶剂是卤素化溶剂(例如二氯甲烷)。在某些实施方案中，溶剂包含一定量的酸。在一些实施方案中，溶剂包含一定量的有机酸，例如像三氯乙酸。在某些实施方案中，酸以约1％至约20％w/v的量存在。在某些实施方案中，酸以约1％至约10％w/v的量存在。在某些实施方案中，酸以约1％至约5％w/v的量存在。在某些实施方案中，酸以约1至约3％w/v的量存在。在某些实施方案中，酸以约3％w/v的量存在。本文还描述了用于将羟基去封闭的方法。在一些实施方案中，酸以3％w/v存在于二氯甲烷中。

[4277] 在一些实施方案中，手性助剂在去封闭步骤之前去除。在一些实施方案中，手性助剂在去封闭步骤期间去除。

[4278] 在一些实施方案中，循环退出在去封闭步骤之前进行。在一些实施方案中，循环退出在去封闭步骤之后进行。

[4279] 用于去除封闭基团/保护基团的一般性条件

[4280] 位于核碱基或糖部分上的官能团(诸如羟基或氨基部分)通常在合成过程中用封闭(保护)基团(部分)进行封闭，并且随后去封闭。一般来说，封闭基团致使分子的化学官能团对指定反应条件呈惰性，并且可稍后从分子中的此类官能团上去除而基本上不损害分子

的其余部分(参见例如Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版,John Wiley&Sons,New York,1991)。例如,氨基可用氮封闭基团进行封闭,所述封闭基团诸如苯二甲酰亚氨基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、三苯基甲基亚磺酰基、t-BOC、4,4′-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4-甲氧基三苯甲基(MMTr)、9-苯基黄嘌呤-9-基(Pixyl)、三苯甲基(Tr)或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。羧基可被保护为乙酰基。羟基可被保护,诸如四氢吡喃基(THP)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(Ctmp)、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基(Fpmp)、1-(2-氯乙氧基)乙基、3-甲氧基-1,5-二甲氧甲酰基戊-3-基(MDP)、双(2-乙酰氧基乙氧基)甲基(ACE)、三异丙基硅烷基氧基甲基(TOM)、1-(2-氰基乙氧基)乙基(CEE)、2-氰基乙氧基甲基(CEM)、[4-(N-二氯乙酰基-N-甲基氨基)苯甲基氧基]甲基、2-氰基乙基(CN)、特戊酰基氧基甲基(PivOM)、乙酰丙酰基氧基甲基(ALE)。已描述了其他代表性羟基封闭基团(参见例如Beaucage等,Tetrahedron,1992,46,2223)。在一些实施方案中,羟基封闭基团是酸不稳定性基团,诸如三苯甲基、单甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基、9-苯基黄嘌呤-9-基(Pixyl)和9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。化学官能团也可通过以前体形式包括它们进行封闭。因此,叠氮基可被视为胺的封闭形式,因为叠氮基易于转化为胺。核酸合成中使用的其他代表性保护基团是已知的(参见例如,Agrawal等编,Protocols for Oligonucleotide Conjugates,Humana Press,New Jersey,1994,第26卷,第1-72页)。

[4281] 各种方法是已知的,并且用于从核酸上去除封闭基团。在一些实施方案中,去除所有封闭基团。在一些实施方案中,去除一部分封闭基团。在一些实施方案中,可调整反应条件以选择性去除某些封闭基团。

[4282] 在一些实施方案中,核碱基封闭基团,如果存在,可在所提供的寡核苷酸组装之后用酸性试剂切割。在一些实施方案中,核碱基封闭基团,如果存在,可在既不是酸性也不是碱性的条件下切割,例如可用氟化物盐或氢氟酸络合物切割。在一些实施方案中,核碱基封闭基团,如果存在,可在所提供的寡核苷酸组装之后在碱或碱性溶剂存在下切割。在某些实施方案中,一个或多个核碱基封闭基团的特征在于它们可在所提供的寡核苷酸组装之后在碱或碱性溶剂存在下切割,但对在所提供的寡核苷酸组装过程中发生的一个或多个先前的去保护步骤的特定条件稳定。

[4283] 在一些实施方案中,不需要核碱基的封闭基团。在一些实施方案中,需要核碱基的封闭基团。在一些实施方案中,某些核碱基需要一个或多个封闭基团,而其他核碱基不需要一个或多个封闭基团。

[4284] 在一些实施方案中,寡核苷酸是在合成之后从固体支撑体上切割。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用丙胺。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用在吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用在吡啶中的20%丙胺。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用在无水吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用在无水吡啶中的20%丙胺。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用极性非质子性溶剂,诸如乙腈、NMP、DMSO、砜和/或二甲基吡啶。在一些实施方案中,从固体支撑体上切割包括使用溶剂(例如极性非质子性溶剂)和一种或多种伯胺(例如C_{1-10}胺)和/或甲氧基胺、肼和纯无水氨中的一个或多个。

[4285] 在一些实施方案中,将寡核苷酸去保护包括使用丙胺。在一些实施方案中,将寡核

苷酸去保护包括使用在吡啶中的丙胺。在一些实施方案中，将寡核苷酸去保护包括使用在吡啶中的20％丙胺。在一些实施方案中，将寡核苷酸去保护包括使用在无水吡啶中的丙胺。在一些实施方案中，将寡核苷酸去保护包括使用在无水吡啶中的20％丙胺。

[4286] 在一些实施方案中，寡核苷酸在切割过程中去保护。

[4287] 在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约室温下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在高温下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在高于约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约40℃-80℃下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约50℃-70℃下进行。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约60℃下进行。

[4288] 在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约0.1-5小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约3-10小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约5-15小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约10-20小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约15-25小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约20-40小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约2小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约5小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约10小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约15小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约18小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护进行约24小时。

[4289] 在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在室温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在室温下进行约5-48小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在室温下进行约10-24小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在室温下进行约18小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在高温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在高温下进行约0.5-5小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约60℃下进行约0.5-5小时。在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护在约60℃下进行约2小时。

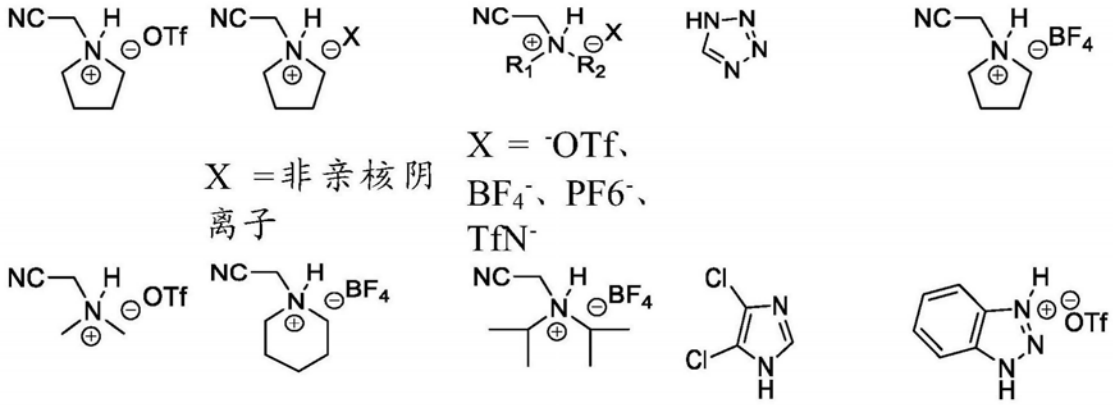
[4290] 在一些实施方案中，从固体支撑体上切割寡核苷酸或将寡核苷酸去保护包括使用

丙胺，并且在室温或高温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。示例性条件是在室温下在吡啶中的20％丙胺进行约18小时，或者在60℃下在吡啶中的20％丙胺进行约18小时。

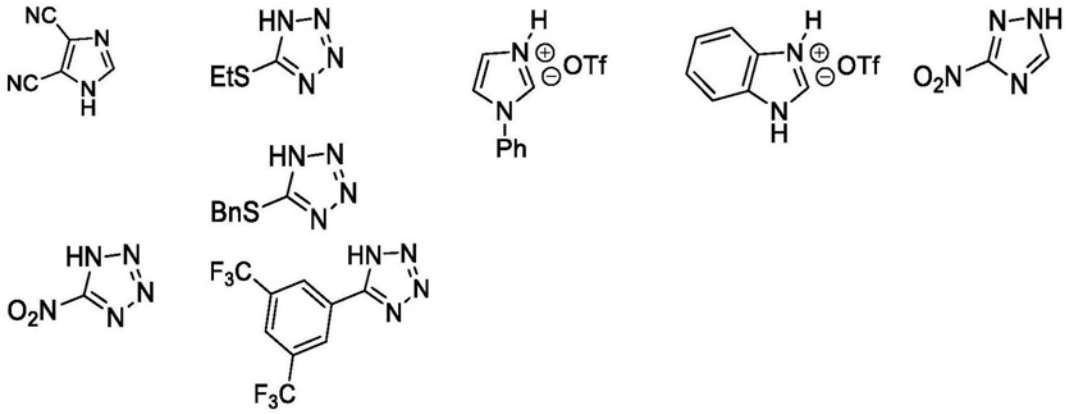
[4291] 在一些实施方案中，在从固体支撑体上切割之前，如果一个手性辅助基团仍连接在核苷酸间磷原子上，则进行去除所述手性辅助基团的步骤。在一些实施方案中，例如，一个或多个DPSE型手性辅助基团在寡核苷酸合成循环过程中保持与核苷酸间磷原子连接。用于去除残留的手性辅助基团的合适条件是本领域众所周知的，例如，在Wada I、Wada II、Wada III、手性控制等中描述的那些条件。在一些实施方案中，用于去除DPSE型手性助剂的条件是TBAF或HF-Et_3N，例如，在MeCN中的0.1M TBAF、在THF或MeCN中的0.5M HF-Et_3N等。在一些实施方案中，本公开认识到，在去除手性辅助基团的过程中，接头可以被切割。在一些实施方案中，本公开提供了接头，诸如SP接头，其在手性辅助基团去除过程中提供了更好的稳定性。本公开尤其提供的某些接头提供了改善的产率和/或纯度。

[4292] 在一些实施方案中，活化剂是“Wada”活化剂，即所述活化剂来自上文引用的Wada I、II或III文件中的任一个。

[4293] 下文示出示例性活化基团：

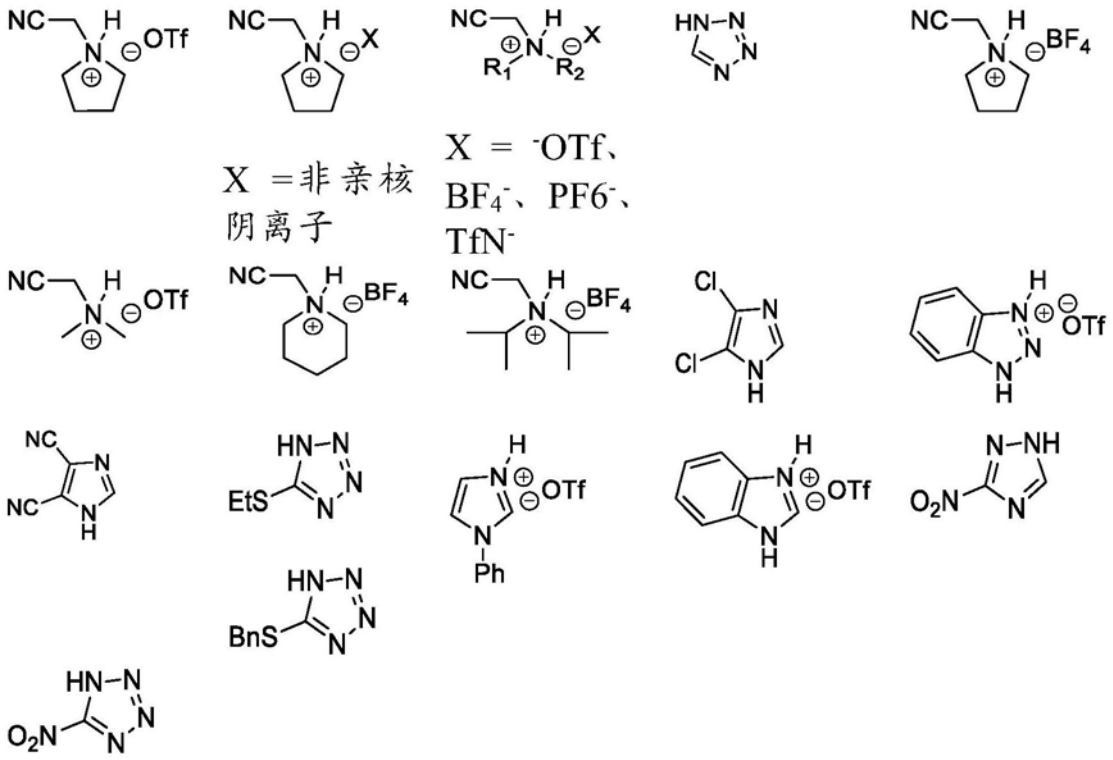


[4294]



[4295] 在一些实施方案中，活化试剂选自

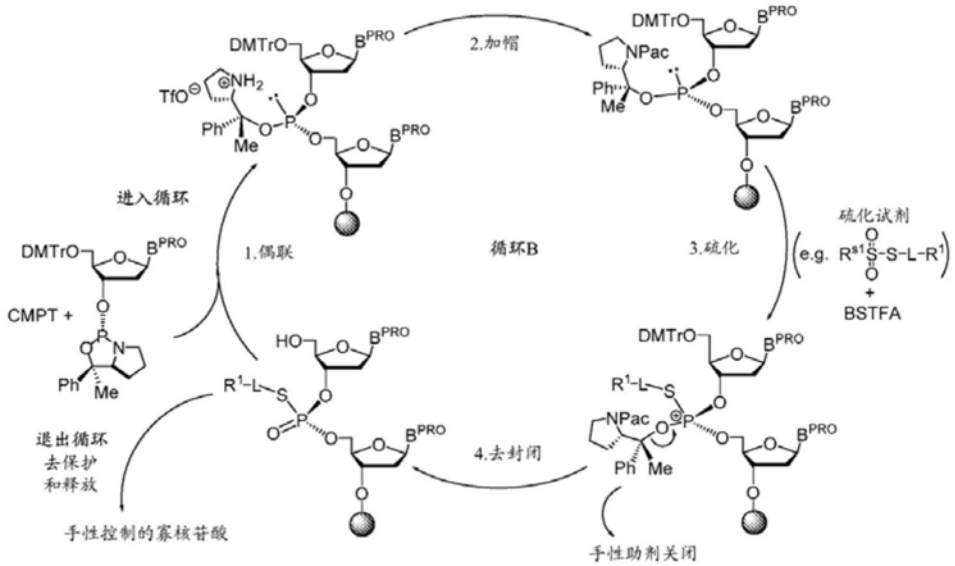
[4296]



[4297] 在一些实施方案中,方案I-b中示出了示例性循环。

[4298] 方案I-b.硫代磷酸酯键联的安置。

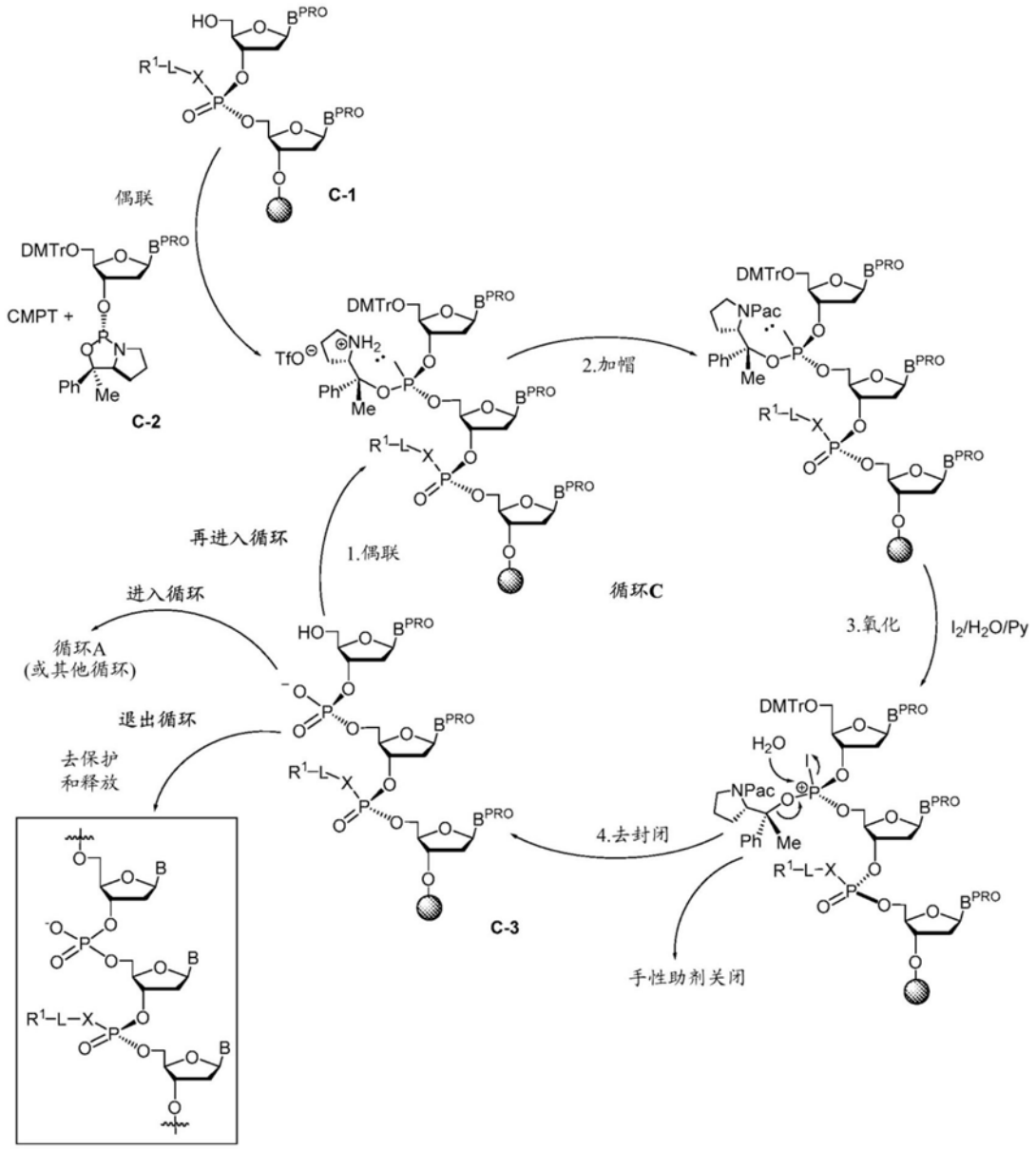
[4299]



[4300] 在一些实施方案中,方案I-c中示出了示例性循环。

[4301] 方案I-c.在手性控制的寡核苷酸中安置磷酸二酯键联与修饰的核苷酸间键联两者。

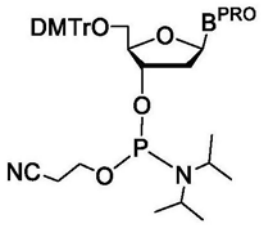
[4302]



[4303] 在方案I-c中,使固体支撑体上的寡核苷酸(或核苷酸或具有修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸)(C-1)与亚磷酰胺C-2偶联。在偶联和加帽之后,进行氧化步骤。在去封闭之后,形成磷酸二酯键联。循环产物C-3可再进入循环C以安置更多磷酸二酯键联,或进入其他循环以安置其他类型的核苷酸间键联,或去到循环出口。

[4304] 在一些实施方案中,在方案I-c中可以使用非手性纯的亚磷酰胺代替C-2。在一些实施方案中,使用被DMTr保护的β-氰基乙基亚磷酰胺。在一些实施方案中,使用的亚磷酰胺具有结构

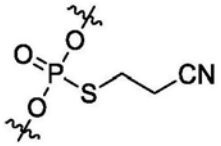
[4305]

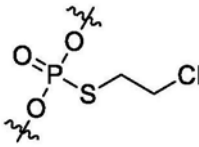


。

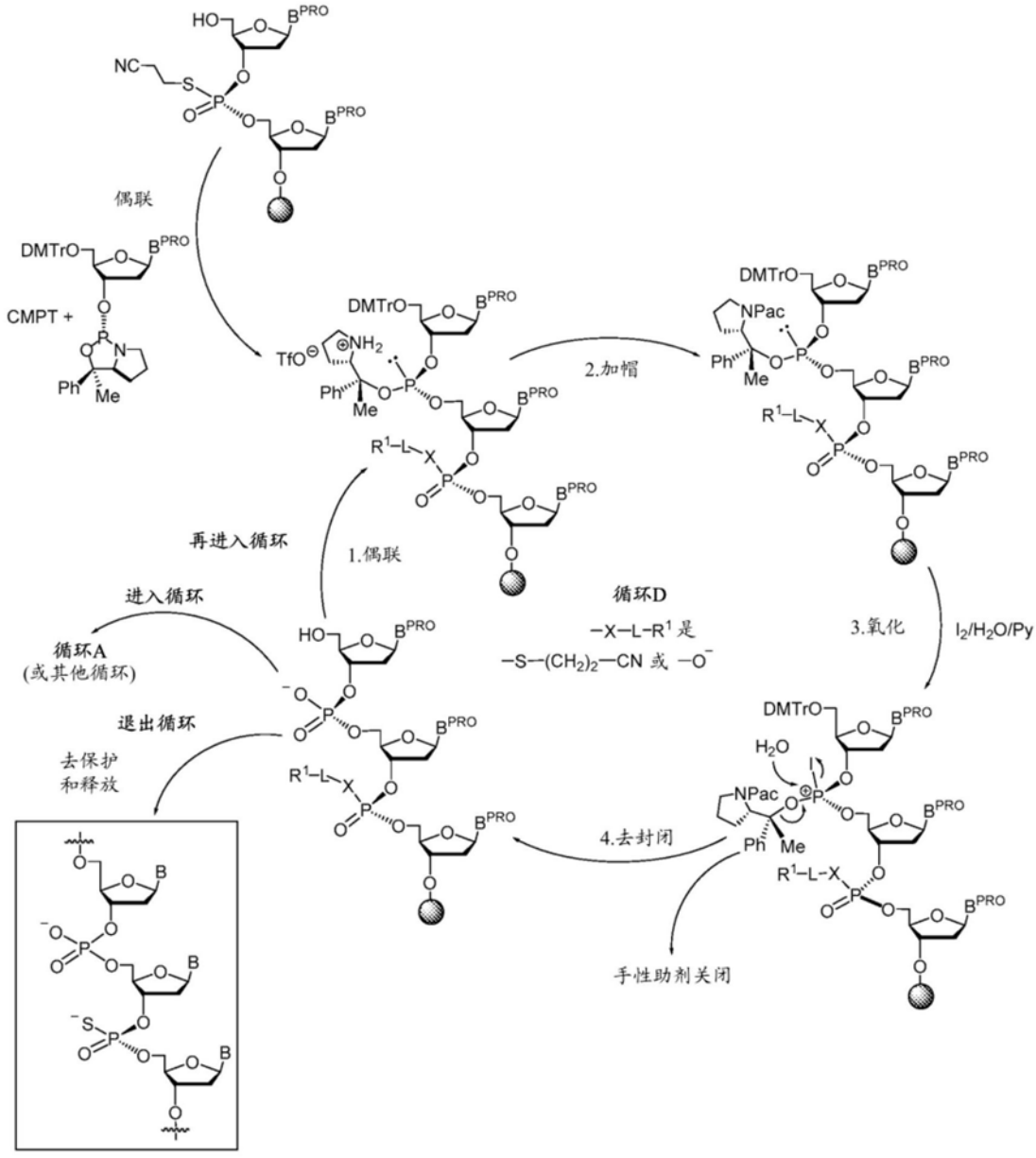
[4306] 在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体会增加寡核苷酸在合成过程中的稳定

性。在一些实施方案中，使用硫代磷酸二酯前体会改善手性控制的寡核苷酸合成的效率。在一些实施方案中，使用硫代磷酸二酯前体会改善手性控制的寡核苷酸合成的产率。在一些实施方案中，使用硫代磷酸二酯前体会改善手性控制的寡核苷酸合成的产物纯度。

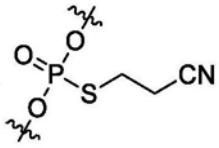
[4307] 在一些实施方案中，上文提及的方法中的硫代磷酸二酯前体是  。

在一些实施方案中，  在去保护/释放期间转化为硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，方案I-d中示出了示例形循环。下文示出了更多实例。

[4308] 方案I-d.手性控制的寡核苷酸合成中的硫代磷酸二酯前体。

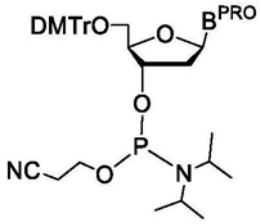
[4309] 

[4310] 如方案I-d中所示，硫代磷酸酯键联与磷酸二酯键联两者均可掺入同一手性控制

的寡核苷酸中。如本领域普通技术人员所了解，所提供的方法不需要硫代磷酸二酯和磷酸二酯是连续的-使用如上所述的循环，在它们之间可形成其他核苷酸间键联。在方案I-d中，安置硫代磷酸二酯前体  替代硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，这种

，

替代在某些步骤(例如氧化步骤)过程中提供增加的合成效率。在一些实施方案中，使用硫代磷酸二酯前体一般会改善手性控制的寡核苷酸在合成和/或储存过程中的稳定性。在退出循环之后，在去保护/释放期间，硫代磷酸二酯前体转化为硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中，使用硫代磷酸二酯前体是有益的，即使当磷酸二酯键联不存在于手性控制的寡核苷酸中，或在合成期间不需要氧化步骤时也是有益的。

[4311] 如方案I-c中，在一些实施方案中，非手性纯亚磷酰胺可用于包括氧化步骤的循环。在一些实施方案中，使用用DMTr保护的β-氰基乙基亚磷酰胺。在一些实施方案中，使用的亚磷酰胺具有结构 

[4312] 在一些实施方案中，本公开的方法提供了富含特定寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。

[4313] 在一些实施方案中，至少约10％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约20％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约30％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约40％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约50％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约60％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约70％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约80％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约90％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约95％的所提供的粗组合物具有特定寡核苷酸类型。

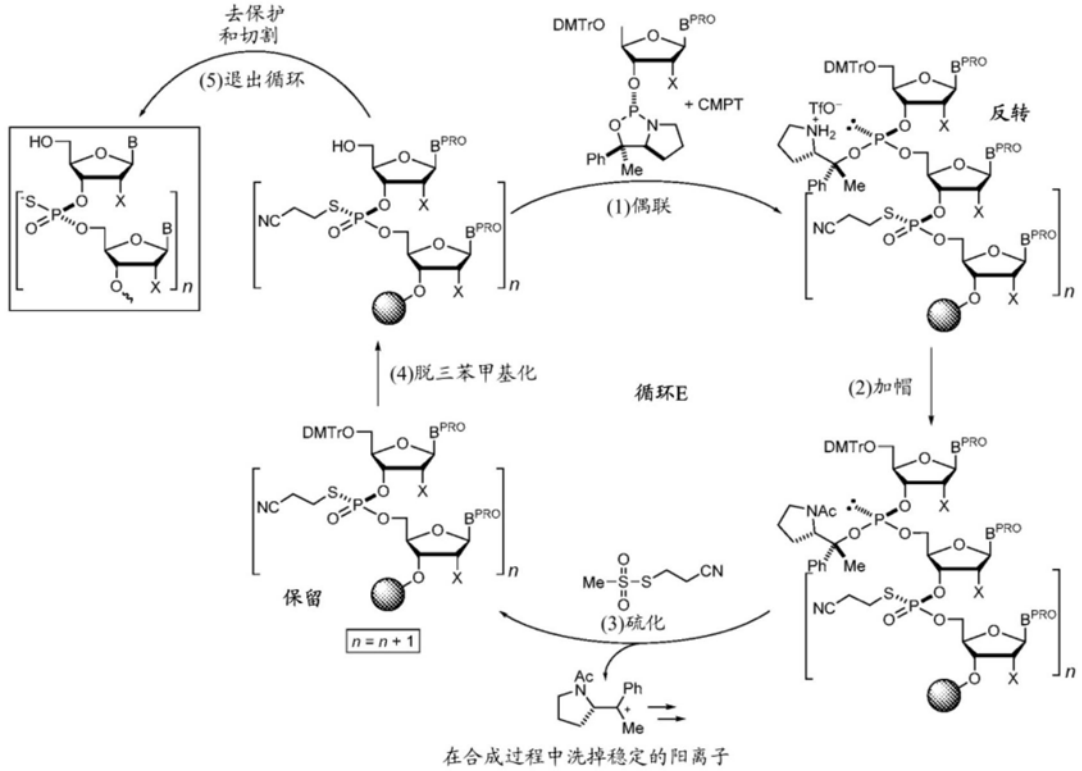
[4314] 在一些实施方案中，至少约1％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约2％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约3％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约4％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约5％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约10％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约20％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约30％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约40％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约50％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约60％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约70％的所提供的组合物具有特定寡核苷

酸类型。在一些实施方案中，至少约80％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约90％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中，至少约95％的所提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。

[4315] 在一些实施方案中，下文方案I-e中示出了示例性循环。

[4316] 方案I-e.使用PhMe手性助剂的示例性循环。

[4317]

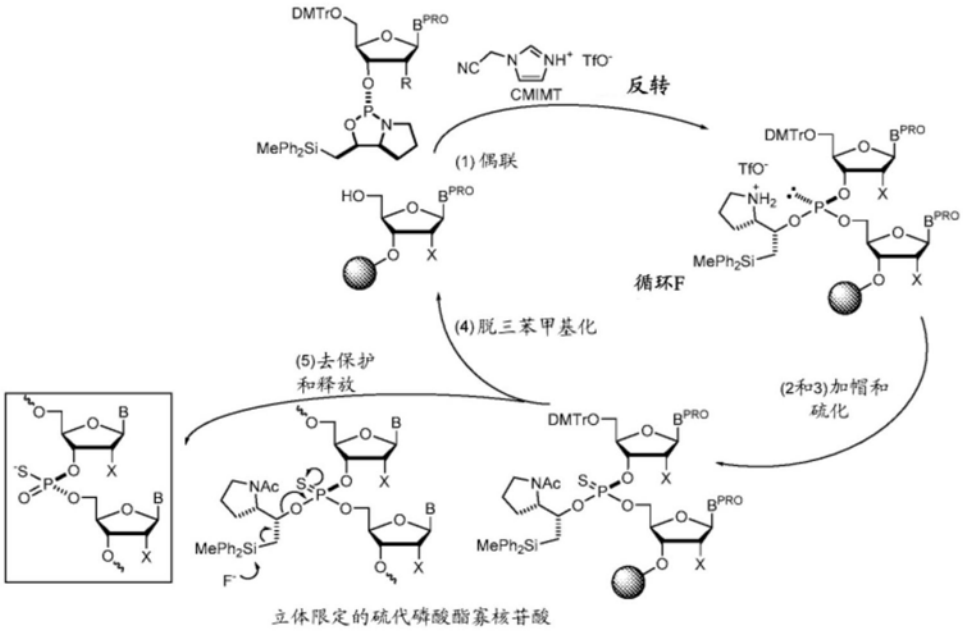


[4318] 在一些实施方案中，X是H或2′-修饰。在一些实施方案中，X是H或-OR[1]，其中R[1]不是氢。在一些实施方案中，X是H或-OR[1]，其中R[1]是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，X是H。在一些实施方案中，X是-OMe。在一些实施方案中，X是$-OCH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中，X是-F。

[4319] 在一些实施方案中，方案I-f中示出了示例性循环。

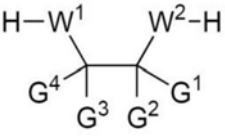
[4320] 方案I-e.使用DPSE手性助剂的示例性循环。

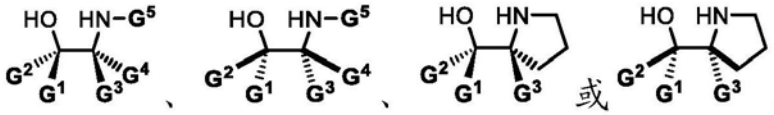
[4321]

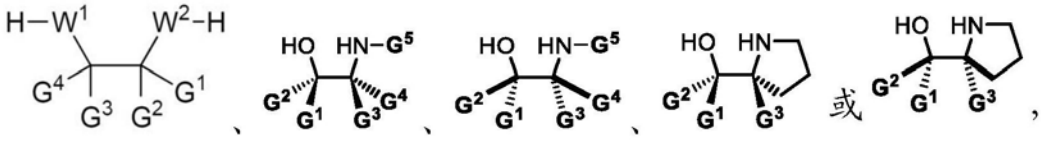


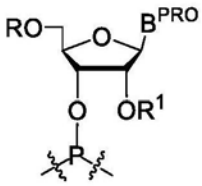
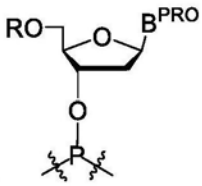
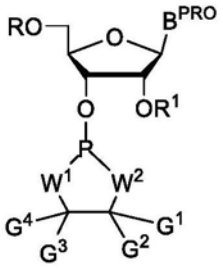
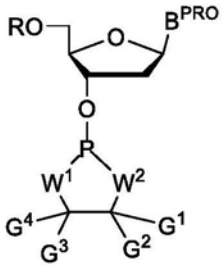
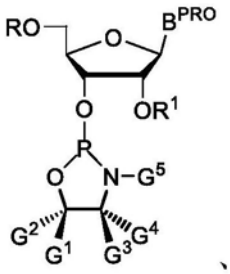
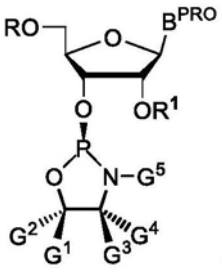
[4322] 在一些实施方案中，X是H或2′-修饰。在一些实施方案中，X是H或-OR^1，其中R^1不是氢。在一些实施方案中，X是H或-OR1，其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，X是H。在一些实施方案中，X是-OMe。在一些实施方案中，X是-$OCH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中，X是-F。

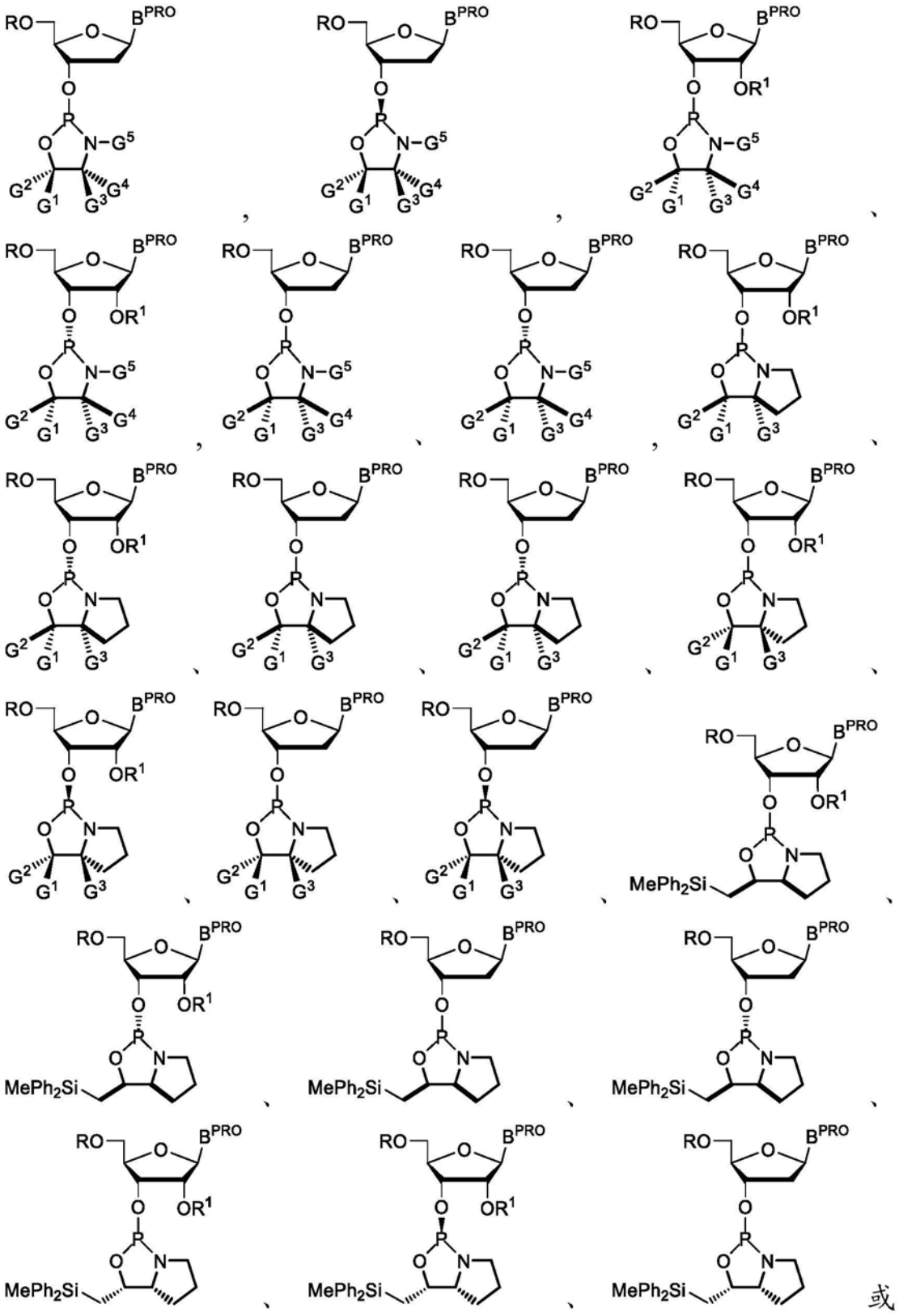
[4323] 本领域普通技术人员应了解，可以组合不同类型的循环以提供对寡核苷酸的化学修饰和立体化学的完全控制。在一些实施方案中，例如，寡核苷酸合成过程可以包含一个或多个循环A-F。在一些实施方案中，所提供的方法包括至少一个使用DPSE型手性助剂的循环。

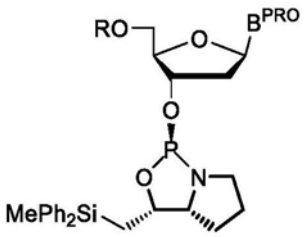
[4324] 在一些实施方案中，本公开提供了用于制备所提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合物的方法。在一些实施方案中，所提供的方法包括提供具有  的结构的所提供的手性试剂的步骤，其中W^1是-NG^5，W^2是O，G^1和G^3各自独立地是氢或选自C_{1-10}脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团，G^2是-C(R)$_2$Si(R)$_3$，并且G^4和G^5一起形成具有高达约20个环原子的任选取代的单环或多环、稠合或未稠合的饱和、部分不饱和或不饱和的含杂原子的环，其中R各自独立地是氢或选自以下的任选取代的基团：C_1-C_6脂族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基。在一些实施方案中，所提供的手性试剂具有以下结构：

 在一些实施方案中，所提供的方法包括提供亚磷酰胺，其包含来自具有以下结构的手性试剂的部分：

 其中-W^1H和-W^2H或羟基和氨基与亚磷酰胺的磷原子形成键。在一些实施方案中，-W^1H和-W^2H或羟基和氨

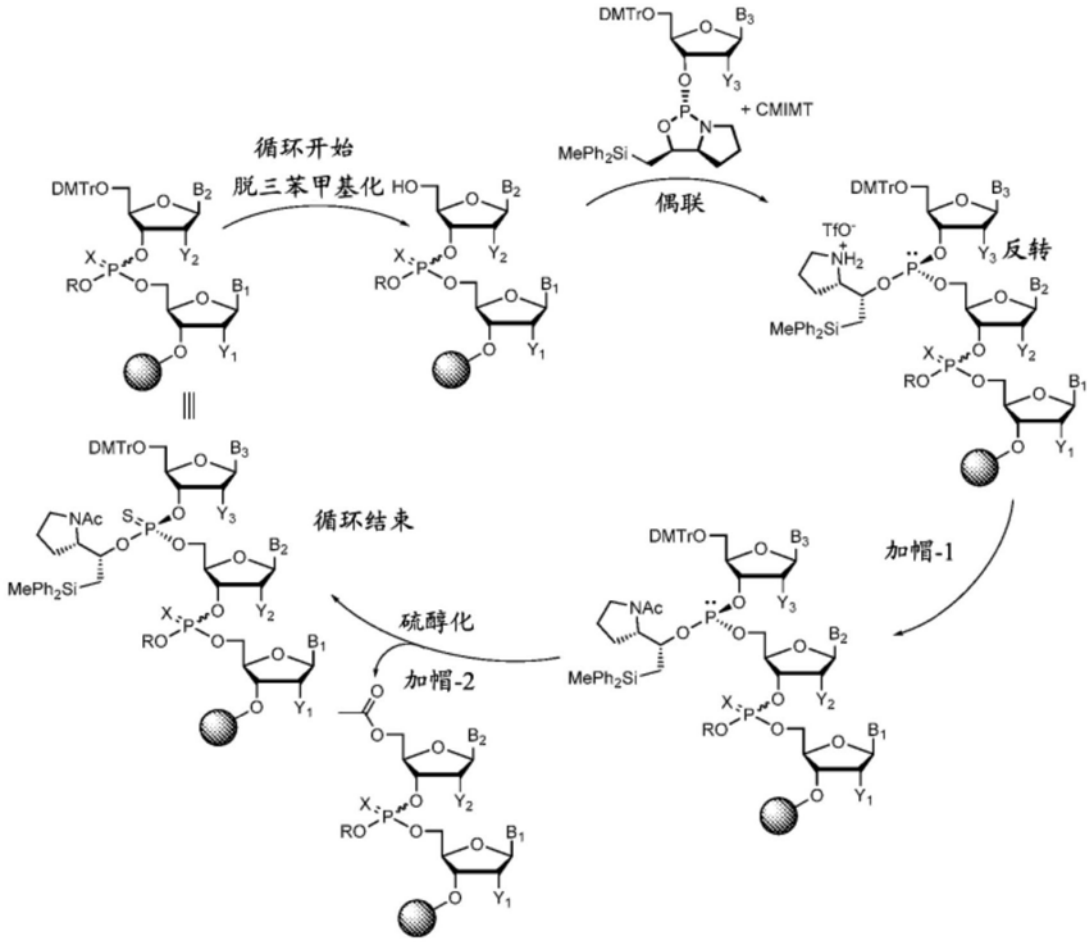
基与亚磷酰胺的磷原子形成键，例如在  或  中。在一些实施方案中，亚磷酰胺具有以下结构：  、  、  、  、

[4325] 



在一些实施方案中，R是保护基团。在一些实施方案中，R是DMTr。在一些实施方案中，G^2是-C(R)$_2$Si(R)$_3$，其中-C(R)$_2$-是任选取代的-CH_2-，并且-Si(R)$_3$中的R各自独立地是选自C_{1-10}脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的至少一个R独立地是任选取代的C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的至少一个R独立地是任选取代的苯基。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的一个R独立地是任选取代的苯基，并且另外两个R各自独立地是任选取代的C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，-Si(R)$_3$中的一个R独立地是任选取代的C_{1-10}烷基，并且另外两个R各自独立地是任选取代的苯基。在一些实施方案中，G^2是任选取代的-CH_2Si(Ph)(Me)$_2$。在一些实施方案中，G^2是任选取代的-CH_2Si(Me)(Ph)$_2$。在一些实施方案中，G^2是-CH_2Si(Me)(Ph)$_2$。在一些实施方案中，G^4和G^5一起形成任选取代的含有一个氮原子(G^5与其连接)的5-6元饱和环。在一些实施方案中，G^4和G^5一起形成任选取代的含有一个氮原子的5元饱和环。在一些实施方案中，G^1为氢。在一些实施方案中，G^3为氢。在一些实施方案中，G^1和G^3两者都是氢。在一些实施方案中，G^1和G^3两者都是氢，G^2是-C(R)$_2$Si(R)$_3$，其中-C(R)$_2$-是任选取代的-CH_2-，并且-Si(R)$_3$中的R各自独立地是选自C_{1-10}脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选取代的基团，并且G^4和G^5一起形成含有一个氮原子的任选取代的饱和5元环。在一些实施方案中，所提供的方法还包括提供含氟试剂。在一些实施方案中，所提供的含氟试剂在合成后从寡核苷酸中去除手性试剂或由手性试剂形成的产物。根据本公开，可以使用各种已知的含氟试剂，包括用于去除-SiR_3基团的那些F^-源，例如TBAF、HF_3-Et_3N等。在一些实施方案中，与诸如浓缩氨的传统方法相比，含氟试剂提供更好的结果，例如，更短的处理时间、更低的温度、更少的脱硫等。在一些实施方案中，对于某些含氟试剂，本公开提供了用于改善的结果的接头，例如，在去除手性试剂(或在寡核苷酸合成过程中由其形成的产物)的过程中，寡核苷酸从支撑体上的切割较少。在一些实施方案中，所提供的接头是SP接头。在一些实施方案中，本公开证明可以使用HF-碱基络合物(诸如HF-NR_3)来控制在手性试剂(或在寡核苷酸合成过程中由其形成的产物)去除的过程中的切割。在一些实施方案中，HF-NR_3是HF-NEt_3。在一些实施方案中，HF-NR_3使得能够使用传统的接头，例如琥珀酰基接头。

[4326] 在一些实施方案中，用于产生寡核苷酸的方法包括至少一个使用DPSE型手性助剂的循环，诸如以下非限制性实例所示：

[4327] 

[4328] 脱三苯甲基化：

[4329] 寡核苷酸的合成开始于负载2′-F-U-DMTr的CPG固体支撑体(在甲苯中的3％二氯乙酸(DCA)用于从连接到固体支撑体上的初始核碱基中去除二甲氧基三苯甲基(DMTr)，接着是在波长436nm下的UV监视命令模式。线性流量，424厘米/小时，用于脱三苯甲基化。

[4330] 偶联：

[4331] 对于偶联步骤，将所有亚酰胺以0.2M的浓度溶解在乙腈(ACN)或20％异丁腈(IBN)/ACN中；使用前，将溶液在分子筛(3Å)NLT上干燥4小时(10％，v/v)。使用双活化剂(CMIMT和ETT)偶联方法来生产寡核苷酸。将两种活化剂均以0.6M的浓度溶解在ACN中。CMIMT已用于有效偶联立体限定的核苷酸，而ETT是用于偶联无规/标准亚酰胺/核苷酸的活化剂。在10分钟的循环时间内，2.5当量的亚酰胺用于偶联立体限定的核苷酸(线性循环模式，212厘米/小时)。在偶联步骤中，CMIMT活化剂与立体限定的亚酰胺的摩尔比保持在6.1∶1(CMIMT/亚酰胺＝6.1/1)。用ETT活化剂偶联所有无规的亚酰胺8分钟。ETT与无规/标准亚酰胺的摩尔比为4.5∶1。

[4332] 加帽1：

[4333] 加帽1是在硫醇化之前进行的步骤。1-1.5CV加帽B溶液在4分钟的接触时间内用于对DPSE上的助剂胺进行加帽。用加帽B溶液对DPSE手性助剂进行加帽有助于减少早期失效和FLP后杂质的情况。

[4334] 硫醇化：

[4335] 在加帽1步骤之后，在6分钟的接触时间内，用硫醇化试剂(在吡啶中的0.2M黄原氢化物(XH)(0.6CV))稳定磷三酯键P(III)，以形成稳定的P(V)键。

[4336] 氧化：

[4337] 应指出，对于标准核苷酸循环，加帽1步骤不是必需的。因此，在将标准的核苷酸偶联到固体支撑体上之后，将磷三酯键联P(III)在2分钟的接触时间内用0.05M的碘/水/吡啶溶液(3.5当量)氧化，以形成稳定的P(V)键。

[4338] 加帽2(硫醇化后/氧化-加帽)：

[4339] 一般来讲，在基于DMTr释放阳离子的偶联步骤中观察到97％-100％的偶联效率。将固体支撑体上残留的未偶联的羟基(通常是1％-3％，通过detrit监测器)用0.4CV的加帽A和加帽B溶液在0.8分钟内封闭，以防止形成缺失序列。如果任何辅助胺在预加帽步骤中保持未加帽，则也将在此步骤中加帽。

[4340] 循环重复

[4341] 重复合成循环(DPSE循环＝脱三苯甲基化->偶联->加帽1->硫醇化->加帽2和标准循环＝脱三苯甲基化->偶联->氧化->加帽2)，直到在固体支撑体上合成所需长度的寡核苷酸。

[4342] 在一些实施方案中，本公开包括一种用于制备针对所选择的靶序列的寡核苷酸组合物的方法，所述方法包括制备所提供的能够指导单链RNA干扰并包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸各自具有与靶序列互补的碱基序列。在一些实施方案中，所提供的方法还包括提供药学上可接受的载体。

[4343] 如本领域普通技术人员所理解的，所提供的寡核苷酸也可以根据本公开使用所提供的试剂和方法通过已知的溶液相合成来制备。

[4344] 作为非限制性实例，所提供的寡核苷酸也可以通过本领域已知的任何过程来制备，所述过程包括但不限于以下描述的那些过程：JP 4348044；WO2005092909；USPN 9394333；WO2011005761；USPN 8470987；USPN 8859755；USPN 8822671；WO2013012758；EP 13817386；WO2014012081；WO2015107425；WO2017015555；和WO2017062862。

[4345] 包含本文公开的单链寡核苷酸的双链寡核苷酸

[4346] 在一些实施方案中，寡核苷酸是单链或双链寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涵盖一种双链寡核苷酸或分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一个寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及包含这种双链寡核苷酸的组合物。

[4347] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一个寡核苷酸，例如，所述分子的一个或两个末端具有3′或5′突出端。

[4348] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之完全互补的另一个寡核苷酸。

[4349] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一种寡核苷酸。

[4350] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一个寡核苷酸，例如，所述能够指导RNA干扰的分子的一个或两个末端具有3′或5′突出端。

[4351] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之完全互补的另一种寡核苷酸。

[4352] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一种寡核苷酸。

[4353] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰RNA酶H介导的敲低的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之至少部分互补的另一个寡核苷酸，例如，所述能够指导RNA干扰RNA酶H介导的敲低的分子的一个或两个末端具有3′或5′突出端。

[4354] 在一些实施方案中，本公开涵盖一种能够指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低的双链分子，其包含如本文所公开的单链寡核苷酸以及与之完全互补的另一种寡核苷酸。

[4355] 所提供的第一寡核苷酸和寡核苷酸组合物可以具有本文公开的任何寡核苷酸的任何形式、结构元件或碱基序列，并且还包含与第一寡核苷酸至少部分互补的第二寡核苷酸或寡核苷酸链。在一些实施方案中，第一和/或第二寡核苷酸可包含本文公开的任何寡核苷酸的任何形式、结构元件或碱基序列(或与本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列至少部分互补的碱基序列)。在一些实施方案中，结构元件是5′-末端结构、5′-末端区域、5′-核苷酸、种子区域、种子后区域、3′-末端区域、3-′末端二核苷酸、3′-末端帽、或这些结构中的任一个的任何部分、GC含量、长GC延伸和/或任何修饰、化学、立体化学、修饰的样式、化学或立体化学、或附加的化学部分(例如，包括但不限于靶向部分、脂质部分、GalNAc部分、碳水化合物部分等)、任何组分、或上述任一个的任何组合。

[4356] 生物学应用

[4357] 如本文所述，所提供的组合物和方法能够改善敲低，包括转录物的单链RNA干扰。在一些实施方案中，所提供的组合物和方法与参考样式相比，提供了改善的转录物单链RNA干扰，所述参考样式是参考条件的样式，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。改善可以是任何所需的生物学功能的改善。

[4358] 在一些实施方案中，本公开提供了用于改善靶转录物的单链RNA干扰的方法，其包括施用包含第一多个寡核苷酸的组合物，其中，靶转录物的单链RNA干扰与参考条件相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[4359] 在一些实施方案中，本公开提供了一种介导靶标的单链RNA干扰的方法，所述方法包括以下步骤：

[4360] 在足以产生一组单链RNA干扰产物的量、时间和条件下，将含有靶转录物的单链RNA干扰系统与包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物接触，所述一组单链RNA干扰产物与在参考条件下产生的一组不同，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[4361] 在一些实施方案中，本公开提供了用于治疗或预防疾病的组合物和方法，其包括但不限于在本公开中引用的参考文献中描述的那些。

[4362] 在一些实施方案中，本公开提供了一种用于治疗或预防疾病的方法，其包括向受试者施用本文所述的寡核苷酸组合物。

[4363] 在一些实施方案中，本公开提供了一种用于治疗或预防疾病的方法，其包括向受试者施用包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多个寡核苷酸：

[4364] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；并且

[4365] 2)包含一个或多个修饰的糖部分和修饰的核苷酸间键联，

[4366] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[4367] 在一些实施方案中，本公开提供了一种用于治疗或预防疾病的方法，其包括向受试者施用包含能够指导单链RNA干扰的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸属于特定的寡核苷酸类型，其通过以下来限定：

[4368] 1)碱基序列；

[4369] 2)主链键联样式；

[4370] 3)主链手性中心样式；以及

[4371] 4)主链磷修饰样式，

[4372] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，其中：

[4373] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[4374] 在一些实施方案中，疾病是其中施用所提供能够指导单链RNA干扰的组合物可以修复、恢复或引入新的有益功能的疾病。

[4375] 在一些实施方案中，疾病是其中在施用所提供的组合物之后，通过改善基因转录物的单链RNA干扰系统有效地敲低基因的疾病。

[4376] 在一些实施方案中，疾病是癌症。

[4377] 在一些实施方案中，本公开提供了一种通过施用包含第一多个寡核苷酸的组合物来治疗疾病的组合物，所述第一多个寡核苷酸共享包含共同碱基序列的共同碱基序列，所述寡核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补，

[4378] 改善包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物，所立体控制的述寡核苷酸组合物的特征在于，当其与寡核苷酸或单链RNA干扰体系中的转录物接触时，转录物的RNAi介导的敲低与在参考条件下观察到的敲低相比得到改善，所述参考条件选自由不存在组合物、存在参考组合物及其组合组成的组。

[4379] 在一些实施方案中，疾病是癌症。

[4380] 在一些实施方案中，疾病治疗包括通过改善单链RNA干扰系统来敲低基因功能。

[4381] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂靶向靶mRNA转录物。

[4382] 在一些实施方案中，共同碱基序列能够与细胞中的转录物杂交。在一些实施方案中，共同碱基序列与本文所述或本领域已知的任何基因的转录物杂交。

[4383] 病症的治疗

[4384] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能

够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除，来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。

[4385] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向ACVR2B或MSTN-R。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向APOB。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向APOC3。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向FXI(因子XI)。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向KRT14。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向MSTN。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向PCSK9。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸靶向PNPLA3。

[4386] 在一些实施方案中，ACVR2B是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质)，也被称为:ACVR2B、ACTRIIB、ActR-IIB、HTX4、2B型激活素A受体、MSTN-R、肌肉生长抑制素受体和MSTN受体;外部ID:OMIM:602730 MGI:87912 HomoloGene:863 GeneCards:ACVR2B;物种:人;Entrez:93;Ensembl:ENSG00000114739;UniProt:Q13705;RefSeq(mRNA):NM_001106;RefSeq(蛋白质):NP_001097;定位(UCSC):3号染色体:38.45-38.49Mb;物种:小鼠;Entrez:11481;Ensembl:ENSMUSG00000061393;UniProt:P27040;RefSeq(mRNA):NM_007397NM_001313757;RefSeq(蛋白质):NP_031423.1NP_001300686.1NP_001300686NP_031423;定位(UCSC):9号染色体:119.4-119.43Mb。据报道，ACVR2B是肌肉生长抑制素的受体。据报道，肌肉生长抑制素和此受体之间的相互作用通过Smad依赖性途径调节对骨骼肌分化的抑制。因此，据报道抑制或防止肌肉生长抑制素与ActRIIB的结合可诱导骨骼肌的形成。据报道，抑制、减少或拮抗ActRIIB的功能以便抑制Smad活化的组合物可诱导骨骼肌分化，例如，使所述组合物潜在地可用于治疗诸如ACVR2B相关病症的病理性病症。Hildèn等1994 Blood.83(8):2163-70;Ishikawa等1998 J.Hum.Genet.43(2):132-4;Attisano等1996 Mol.Cell.Biol.16(3):1066-73;De Winter等1996 Exp.Cell Res.224(2):323-34;Matsuzaki等2002 J.Biol.Chem.277(21):19008-18。

[4387] 在一些实施方案中，ACVR2B相关病症是与ACVR2B基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达，其有害突变或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。ACVR2B相关病症的非限制性实例包括:肌肉骨骼疾病或病症;肌肉萎缩或营养不良;由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩:用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗，由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配，或肌病，诸如肌强直;先天性肌病，包括奈玛琳肌病(nemaline myopathy)、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病，诸如由糖原或脂质储存疾病引起的;皮肌炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿;肌肉营养不良综合征，诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型(Emery-Dreifuss)、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病;骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症;因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩:成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾

滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;或导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[4388] 在一些实施方案中,APOB是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:APOB、ApoB、FLDB、LDLCQ4、apoB-100、apoB-48或载脂蛋白B;OMIM:107730;MGI:88052;HomoloGene:328;GeneCards:338;或人APOB:Entrez 338;Ensembl ENSG00000084674;UniProt P04114;RefSeq(mRNA):NM_000384;RefSeq(蛋白质):NP_000375.2;定位(UCSC):2号染色体:21-21.04Mb;小鼠:Entrez 238055;Ensembl ENSMUSG00000020609;UniProt E9Q414;RefSeq(mRNA):NM_009693;RefSeq(蛋白质):NP_033823.2;定位(UCSC):12号染色体:7.98-8.02Mb。在一些实施方案中,据报道载脂蛋白B是乳糜微粒、VLDL(极低密度脂蛋白)、IDL(中密度脂蛋白)和LDL(低密度脂蛋白)颗粒的主要载脂蛋白。据报道,APOB负责将脂质(包括胆固醇)围绕人体运送到所有组织内的所有细胞。据报道,APOB是颗粒的主要组织蛋白组分,并且形成这些颗粒需要APOB。据报道,LDL颗粒上的APOB充当各种细胞中LDL受体的配体。Lim等2011 Journal of Clinical Lipidology.5(4):264-272;Jacobson 2011 Mayo Clinic Proceedings.86(8):762-780;Carmena等2004Circulation.109(23):III-2;McCormick等1996 TheJournal of Biological Chemistry.271(20):11963-70;Farese等1995 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.92(5):1774-8;Chen等1986 Journal of Biological Chemistry.261(28):12918-12921;Peterson等2008Cell Host&Microbe.4(6):507-9;Su等2009 Hepatology.50(1):77-84;McQueen等2008 Lancet.372(9634):224-33;Benn等2007 Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.27(3):661-70;Valdivielso等2009 Cardiovasc Diabetol.8:1;Malaguamera等2013 Biomed Research International.2013(650989):650989;Zhang等2003 J.Biol.Chem.278(9):7459-68;Linnik等1998 J.Biol.Chem.273(33):21368-73;Khalil等2004 Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology.24(12):2211-2218;Tabas等2007 Circulation.116(16):1832-1844;Pontrelli等2004 Biochemistry.43(21):6734-6744;Powell等1987 Cell.50(6):831-40;Fujino等1999 Nucleic Acids Res.27(13):2662-71;以及Lau等1991 J.Biol.Chem.266(30):20550-4。

[4389] 在一些实施方案中,APOB相关病症是与APOB基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,其有害突变或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。APOB相关病症的非限制性实例包括:动脉粥样硬化;心脏病;无β脂蛋白血症;家族性高胆固醇血症;代谢性病症;心血管疾病;中风;冠状动脉疾病(CAD);冠心

病(CHD);血脂异常;HDL/LDL胆固醇失衡;高脂血症;家族性高脂血症(FCHL);获得性高脂血症;他汀类药物耐药的高胆固醇血症;低β脂蛋白血症;高胆固醇血症;脂质诱导的内质网应激;糖尿病和胰岛素抵抗。据报道,高水平的APOB是导致血管疾病(例如动脉粥样硬化)的斑块的主要驱动因素,血管疾病是心脏病、中风和许多其他功能障碍的症状。据报道,高水平的APOB与心脏病相关。据报道,低β脂蛋白血症是一种遗传病症,其可由APOB基因中的突变引起。据报道,无β脂蛋白血症通常由MTP基因MTP中的突变引起。据报道,基因的突变也可引起家族性高胆固醇血症,这是一种代谢性病症高胆固醇血症的遗传性(常染色体显性)形式。据报道,APOB的过量产生可导致脂质诱导的内质网应激和肝脏中的胰岛素抵抗。

[4390] 在一些实施方案中,APOC3是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:APOCIII、ApocIII、HALP2、载脂蛋白C3;OMIM:107720;MGI:88055;HomoloGene:81615;或GeneCards:345;或人APOC3:Entrez 345;Ensembl:ENSG00000110245;UniProt:P02656;RefSeq(mRNA):NM_000040;RefSeq(蛋白质):NP_000031.1;定位(UCSC):11号染色体:116.83-116.83Mb;小鼠Entrez 11814;Ensembl:ENSMUSG00000032081;UniProt:P33622;RefSeq(mRNA):NM_023114 NM_001289755 NM_001289756 NM_001289833;RefSeq(蛋白质):NP_001276685.1 NP_075603.1;定位(UCSC):9号染色体:46.23-46.24Mb。据报道,APOC3抑制脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶;其据报道抑制富含甘油三酯的颗粒的肝摄取。据报道,APOC3水平升高会引起高甘油三酯血症的发展。据报道,科学论文提出了APOC3在富含脂质条件下在促进肝细胞中富含甘油三酯的VLDL颗粒的组装和分泌中的细胞内作用。然而,据报道,人类APOC3编码序列中的两个自然发生的点突变,即Ala23Thr和Lys58Glu,消除了肝细胞内的富含甘油三酯的VLDL颗粒的细胞内组装和分泌。据报道,在11q23号染色体上的ApoAI-CIII-AIV基因簇中发现了两种新型易感单倍型(具体地是P2-S2-X1和P1-S2-X1);据报道,在正常和非胰岛素性糖尿病中,这些都会使冠心病的风险升高大约三倍。APOC3延迟富含甘油三酯的颗粒的分解代谢。遗传变异研究中发现,APOC3升高可能使患者易患非酒精性脂肪肝病。据报道,APOC3表达与各种病症有关,包括但不限于:动脉粥样硬化或血脂异常、甘油三酯水平升高、胆固醇水平升高、游离脂肪酸升高和糖尿病。Vaith等1978 Biochimica et Biophysica Acta.541(2):234-40;Nicolardi等2013 Journal of Proteome Research.12(5):2260-8;Mendivil等2010 Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology.30(2):239-45;Sundaram等2010 Journal ofLipid Research.51(1):150-161;Sundaram等2010 Journal of Lipid Research.51(6):1524-1534;Qin等Aug 2011 The Journal of Biological Chemistry.286(31):27769-27780;Singh等Nov 2008 International Journal of Cardiology.130(3):e93-5;Singh等Jun 2007 Diabetes& Vascular Disease Research.4(2):124-29。

[4391] 在一些实施方案中,APOC3相关病症是与APOC3基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,其有害突变或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。在一些实施方案中,APOC3相关病症的非限制性实例包括:心脏病、动脉粥样硬化、血脂异常、甘油三酯水平升高(高甘油三酯血症)、胆固醇水平升高(高胆固醇血症)、心血管疾病、代谢综合症、肥胖和糖尿病、早发慢性心脏病(CHD)、发疹性黄瘤、肝脾肿大、胰腺炎、动脉瘤、心绞痛、心律不齐、动脉粥样硬化、脑血管疾病(中风)、高血压和高脂血症。在一些实施方案中,APOC3相关病症的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II

型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发2型糖尿病(EOD)、青年期非典型糖尿病(YOAD)、青年晚期糖尿病(MODY)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后的再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量(IGT)受损的病状、空腹血糖受损的病状、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、糖尿病神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、门脉高压、肝蛋白合成能力、高胆红素血症、或脑病、脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[4392] 在一些实施方案中,APOC3相关病症的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发2型糖尿病(EOD)、青年期非典型糖尿病(YOAD)、青年晚期糖尿病(MODY)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后的再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量(IGT)受损的病状、空腹血糖受损的病状、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、糖尿病神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[4393] 在一些实施方案中,APOC3相关病症的非限制性实例包括:脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[4394] 在一些实施方案中,因子XI是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:F11、FXI、凝血因子XI;外部ID:OMIM:264900MGI:99481;HomoloGene:86654;GeneCards:F11;物种:人;Entrez:2160;Ensembl:ENSG00000088926;UniProt:P03951;RefSeq(mRNA):NM_000128NM_019559;RefSeq(蛋白质):NP_000119;定位(UCSC):4号染色体:186.27-186.29Mb;物种:小鼠;Entrez:109821;Ensembl:ENSMUSG00000031645;UniProt:Q91Y47;RefSeq(mRNA):NM_028066;RefSeq(蛋白质):NP_082342.1NP_082342;定位(UCSC):8号染色体:45.24-45.26Mb。据报道,因子XI或血浆促凝血酶原激酶前提是因子XIa的酶原形式,是凝血级联反应中的一种酶。与许多其他凝血因子一样,据报道它是一种丝氨酸蛋白酶。据报道,缺乏因子XI会导致罕见的血友病C;这主要发生在阿什肯纳兹犹太

人(Ashkenazi Jews)中,并且据信影响了那里大约8%的人口。据报道,血友病C较少见于伊拉克血统的犹太人和以色列阿拉伯人。据报道,所述病状在其他人群中约占病例的1%。据报道,它是一种常染色体隐性遗传病症。据报道,很少有自发性出血,但是手术规程可能会导致失血过多,并且因此需要进行预防。据报道,许多其他疾病状态,包括努南综合征,也存在低水平的因子XI。据报道,高水平的因子XI与血栓形成有关。Asakai等1987Biochemistry.26(23):7221-8;Kato等1989 Cytogenetics and Cell Genetics.52(1-2):77-8;Fujikawa等1986 Biochemistry.25(9):2417-24;Bolton-Maggs 1996 Bailli ère's Clinical Haematology.9(2):355-68;Buetow等1991 American Journal of Human Genetics.48(5):911-25;Emsley等2010 Blood.115(13):2569-77;Walsh 2001 Thrombosis and Haemostasis.86(1):75-82;以及Wu等2008 The Journal of Biological Chemistry.283(27):18655-64。

[4395] 在一些实施方案中,因子XI相关病症是与因子XI基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,其有害突变或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。因子XI相关病症的非限制性实例,其中所述病症与因子XI的过度活性、水平和/或表达或异常分布相关联,包括:血栓形成,心肌梗塞,缺血性中风,心房颤动引起的心源性脑栓塞,血管通路血栓形成,深静脉血栓形成,脉血栓形成,冠状动脉血栓形成,动脉粥样硬化,关节炎,血管炎,呼吸窘迫综合征,缺血性心脏病,缺血性脑病,肺栓塞,手术或固定引起的静脉血栓栓塞,合成移植物、支架或AV瘘的血栓形成和闭塞,人工心脏瓣膜,弥散性血管内凝血,血液透析,心房颤动,败血症,败血性休克,器官衰竭,肾衰竭,体内施用治疗性蛋白质引起的毒性,多发性创伤,缺血再灌注损伤,局部不良纤维蛋白沉积或在成人呼吸窘迫期间的肺泡中的纤维蛋白沉积;心房颤动,不稳定型心绞痛,静脉血栓栓塞,人工心脏瓣膜,缺血性心脏病,缺血性脑病,血管移植,弥漫性血管内凝血,败血症,前列腺或骨科手术。

[4396] 在一些实施方案中,角蛋白14是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:KRT、KRT14、CK14、EBS3、EBS4、K14、NFJ、角蛋白14、细胞角蛋白14(CK-14)或角蛋白14(KRT14);外部ID:OMIM:148066;MGI:96688;HomoloGene:110439;GeneCards:KRT14;物种:人;Entrez:3861;Ensembl:ENSG00000186847;UniProt:P02533;RefSeq(mRNA):NM_000526;RefSeq(蛋白质):NP_000517;定位(UCSC):17号染色体:41.58-41.59Mb;物种:小鼠;Entrez:16664;Ensembl:ENSMUSG00000045545;UniProt:Q61781;RefSeq(mRNA):NM_016958NM_001313956NM_001313957;RefSeq(蛋白质):NP_001300886.1NP_058654.1NP_001300885NP_001300886NP_058654;定位(UCSC):11号染色体:100.2-100.21Mb。据报道,角蛋白14是中间丝蛋白的I型角蛋白家族的成员。角蛋白14是第一个确定的I型角蛋白序列。据报道,角蛋白14通常被发现作为与II型角蛋白5的异源二聚体,并形成上皮细胞的细胞主链。据报道,这些角蛋白的基因中的突变与单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病相关联,它们都是常染色体显性突变。Coulombe等1991 Cell.66(6):1301-11;Hanukoglu等1982 Cell.31(1):243-52;Lugassy等2006 American Journal of Human Genetics.79(4):724-30;Schweizer等2006 The Journal of Cell Biology.174(2):169-74。

[4397] 在一些实施方案中,角蛋白14相关病症是与角蛋白14基因或其基因产物的异常或

过度活性、水平和/或表达，或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。角蛋白14相关病症的非限制性实例包括：单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4398] 在一些实施方案中，肌肉生长抑制素或MSTN是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质)，也被称为：MSTN、生长分化因子8、GDF8、MSLHP、肌肉生长抑制素；外部ID OMIM:601788 MGI:95691 HomoloGene:3850 GeneCards:MSTN。物种：人；Entrez:2660；Ensembl:ENSG00000138379;UniProt:O14793;RefSeq(mRNA):NM_005259;RefSeq(蛋白质):NP_005250;定位(UCSC):2号染色体:190.06-190.06Mb;物种：小鼠；Entrez:17700；Ensembl:ENSMUSG00000026100;UniProt:O08689;RefSeq(mRNA):NM_010834;RefSeq(蛋白质):NP_034964.1NP_034964;定位(UCSC):1号染色体:53.06-53.07Mb。据报道，肌肉生长抑制素是一种肌动蛋白，一种由肌细胞产生和释放的蛋白，其作用于肌肉细胞的自分泌功能以抑制肌发生或肌肉细胞的生长和分化。据报道，肌肉生长抑制素是一种分泌的生长分化因子，其是TGFβ蛋白家族的成员。据报道，缺乏肌肉生长抑制素或用阻断肌肉生长抑制素活性的物质治疗的动物具有显著更大的肌肉质量。此外，据报道，在肌肉生长抑制素基因的两个拷贝中都具有突变的个体具有显著更大的肌肉质量，并且比正常个体更强壮。据报道，减少或抑制肌肉生长抑制素的组合物(诸如寡核苷酸)可在治疗肌肉生长抑制素相关病症中具有治疗性应用，所述病症包括但不限于肌肉萎缩性疾病，诸如肌肉营养不良或肌肉萎缩。Gonzalez-Cadavid等1998 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.95(25):14938-43;Carnac等2006 Mini Reviews in Medicinal Chemistry.6(7):765-70;Joulia-Ekaza等2007 Current Opinion in Pharmacology.7(3):310-5;Tsuchida 2008 Current Opinion in Drug Discovery& Development.11(4):487-94;McPherron等1997 Nature.387(6628):83-90;Kambadur等1997 Genome Research.7(9):910-16;Clop等2006 Nature Genetics.38(7):813-18;Mosher等2007 PLoS Genetics.3(5):e79。

[4399] 在一些实施方案中，肌肉生成抑制素相关病症或肌肉生成抑制素(MSTN)相关病症是与ACVR2B基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达，其有害突变或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。ACVR2B相关病症的非限制性实例包括：肌肉骨骼疾病或病症；肌肉萎缩或营养不良；由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩：用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗，由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配，或肌病，诸如肌强直；先天性肌病，包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病；线粒体肌病；家族性周期性麻痹；炎性肌病；代谢性肌病，诸如由糖原或脂质储存疾病引起的；皮肌炎；多发性肌炎；包涵体肌炎；骨化性肌炎；横纹肌溶解和肌红蛋白尿；肌肉营养不良综合征，诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病；骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症；因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩：成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、

禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;或导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[4400] 在一些实施方案中,PCSK9是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:PCSK9、9型前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin、FH3、HCHOLA3、LDLCQ1、NARC-1、NARC1、PC9;外部ID:MGI:2140260;HomoloGene:17790;GeneCards:PCSK9;物种:人;Entrez:255738;Ensembl:ENSG00000169174;UniProt:Q8NBP7;RefSeq(mRNA):NM_174936;RefSeq(蛋白质):NP_777596;定位(UCSC):1号染色体:55.04-55.06Mb;物种:小鼠;Entrez:100102;Ensembl:ENSMUSG00000044254;UniProt:Q80W65;RefSeq(mRNA):NM_153565;RefSeq(蛋白质):NP_705793.1 NP_705793;定位(UCSC):4号染色体:106.44-106.46Mb。据报道,9型前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin(PCSK9)是人类1号染色体上PCSK9基因编码的一种酶。它在许多组织和细胞类型中遍在表达。据报道,PCSK9与低密度脂蛋白颗粒(LDL)的受体结合,所述低密度脂蛋白颗粒在细胞外液内通常每个颗粒运输3,000至6,000个脂肪分子(包括胆固醇)。据报道,肝脏和其他细胞膜上的LDL受体(LDLR)结合并启动LDL颗粒从细胞外液进入细胞的摄取,从而降低LDL颗粒的浓度。然而,据报道,当PCSK9与LDLR结合时,在摄取LDLR和LDL颗粒组合之后,受体被降解,并且不再循环回到细胞膜表面来结合和摄取更多的LDL颗粒。据报道,如果PCSK9被阻断,则更多的LDLR被循环并呈递在细胞表面上,以从细胞外液中去除LDL颗粒。因此,阻断PCSK9可以降低血液中的LDL颗粒浓度。据报道,首次合成时PCSK9是无活性的,因为一段肽链会阻断其活性;前蛋白转化酶去除所述肽段以活化所述酶。据报道,PCSK9具有医学重要性,因为它可作用于脂蛋白稳态。据报道,阻断PCSK9的药剂具有降低LDL颗粒浓度的潜力。Kazi等2016 JAMA.316(7):743-753;Mega等2015Lancet.385(9984):2264-71;Bottomley等2009 The Journal of Biological Chemistry.284(2):1313-23;Doggrell等2015 Expert Opinion on Biological Therapy.15(12):1671-5;Everett等2015 The New England Journal of Medicine.373(17):1588-91;Gustafsen等2014 Cell Metabolism.19(2):310-8;Joseph等2015 Progress in Cardiovascular Diseases.58(1):19-31;Kwon等2008 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.105(6):1820-5;Le May等2009 Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology.29(5):684-90;Lo Surdo等2011 EMBO Reports.12(12):1300-5;Piper等2007 Structure.15(5):545-52;Rashid等2014 Circulation.130(5):431-41;Weinreich等2014 Cardiology in Review.22(3):140-6;Seidah等2003 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.100(3):928-33;Zhang等2007 J Biol.Chem.282:18602-18612;Du等2011 The Journal of Biological

Chemistry.286(50):43054-61;Norata等2014 Annual Review of Pharmacology and Toxicology.54:273-93;Lagace 2014 Current Opinion in Lipidology.25(5):387-93;Bergeron等2015 Circulation.132(17):1648-66。

[4401] 在一些实施方案中,PCSK9相关病症是与PCSK9基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。PCSK9相关病症的非限制性实例包括:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4402] 在一些实施方案中,PNPLA3是基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也被称为:PNPLA3、脂肪营养蛋白、ADPN、C22orf20、酰基甘油O-酰基转移酶或非钙依赖性磷脂酶A2-ε、iPLA(2)ε、含有马铃薯糖蛋白(patatin)样磷脂酶结构域的蛋白3;外部ID:MGI:2151796;HomoloGene:11883;GeneCards:PNPLA3;物种:人;Entrez:80339;Ensembl:ENSG00000100344;UniProt:Q9NST1;RefSeq(mRNA):NM_025225;RefSeq(蛋白质):NP_079501;定位(UCSC):22号染色体:43.92-43.96Mb;物种:小鼠;Entrez:116939;Ensembl:ENSMUSG00000041653;UniProt:Q91WW7;RefSeq(mRNA):NM_054088;RefSeq(蛋白质):NP_473429.2NP_473429;定位(UCSC):15号染色体:84.17-84.19Mb。据报道,含有马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域的蛋白质3(PNPLA3),也称为脂肪营养蛋白(ADPN)、酰基甘油O-酰基转移酶或非钙依赖性磷脂酶A2-ε(iPLA(2)ε),是人类中由PNPLA3基因编码的酶。PNPLA3编码属于马铃薯糖蛋白样磷脂酶家族的一种481个氨基酸的蛋白。据报道,此家族的祖先马铃薯糖蛋白是马铃薯块茎的主要蛋白质,并且具有非特异性脂质酰基水解酶活性。据报道,PNPLA3(含有马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域的蛋白3)中的一个变体(I148M)与肝脂肪水平升高和肝炎症强烈相关联。据报道,PNPLA3-1148M的标志物是SNP rs738409。据报道,在调整了BMI、糖尿病状况、乙醇使用以及全球和本地血统之后,PNPLA3-I148M与肝脂肪含量之间的关联仍然非常显著,并且与所有三个族群中肝脏TG含量的相关显著增加。据报道,PNPLA3-I148M等位基因的频率反映了三个族群中NAFLD的相对流行;频率最高的是西班牙裔(0.49),而频率较低的是欧洲裔美国人(0.23)和非裔美国人(0.17)。Collins等2003 Genome Res.13(1):27-36;Collins等2005 Genome Biol.5(10):R84;Dunham等1999 Nature.402(6761):489-95;Gerhard等2004 Genome Res.14(10B):2121-7;Jenkins等2005 J.Biol.Chem.279(47):48968-75;Kienesberger等2009 J.Lipid Res.50Suppl.:S63-8;Lake等2006 J.Lipid Res.46(11):2477-87;Liu等2004 J.Clin.Endocrinol.Metab.89(6):2684-9;Strausberg等2003 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99(26):16899-903;Wilson等2006 J Lipid Res.47(9):1940-9。

[4403] 在一些实施方案中,PNPLA3相关病症是与PNPLA3基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,或者其在组织或细胞间或细胞内的异常分布相关、由其引起或与其相关联的病症。PNPLA3相关病症的非限制性实例包括:肝脏疾病、脂肪肝(例如,肝脏中脂肪的积累或肝脂肪的增加或超正常)、肝脂肪变性(例如单纯性脂肪肝)、脂肪性肝炎、肝炎、非

酒精性脂肪肝病(例如NAFLD)和/或与肝脏疾病相关或继发于肝脏疾病的一种或多种疾病和/或一种或多种症状,其包括但不限于:炎症、肝细胞破坏(例如肝细胞坏死)、肝脏瘢痕形成(例如纤维化)、不可逆转的晚期肝脏瘢痕形成(例如肝硬化)、胰岛素抵抗、糖尿病、血脂异常、刺猬(Hh)信号途径中的蛋白质活性增加、疲劳、虚弱、恶心、腹痛、蜘蛛状血管、黄疸、瘙痒、水肿、腹水、精神错乱、肥胖、肝细胞癌。

[4404] 在一些实施方案中,PNPLA3相关病症的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发2型糖尿病(EOD)、青年期非典型糖尿病(YOAD)、青年晚期糖尿病(MODY)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后的再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量(IGT)受损的病状、空腹血糖受损的病状、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、糖尿病神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[4405] 在一些实施方案中,PNPLA3相关病症的非限制性实例包括:脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[4406] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸可用于治疗与特定基因或基因产物有关的病症,或者用于制备用于治疗与特定基因或基因产物有关的病症的药物。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向ACVR2B并且可用于治疗ACVR2B相关病症和/或制备ACVR2B相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向APOB并且可用于治疗APOB相关病症和/或制备APOB相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向APOC3并且可用于治疗APOC3相关病症和/或制备APOC3相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向FXI(因子XI)并且可用于治疗FXI(因子XI)相关病症和/或制备FXI(因子XI)相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向KRT或KRT14并且可用于治疗KRT或KRT14相关病症和/或制备KRT或KRT14相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向肌生成抑制蛋白(MSTN)并且可用于治疗肌生成抑制蛋白(MSTN)相关病症和/或制备肌生成抑制蛋白(MSTN)相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向PCSK9并且可用于治疗PCSK9相关病症和/或制备PCSK9相关病症的治疗。本公开涉及使用本文公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向PNPLA3并且可用于治疗PNPLA3相关病症和/或制备PNPLA3相关病症的治疗。在一些实施方案中,寡核苷酸和单链RNAi剂的碱基序列可以包含碱基序列或由碱基序列组成,所述碱基序列具有与指定碱基序列的指定最大错配数。

[4407] ACVR2B相关病症的治疗

[4408] 在一些实施方案中，本公开涉及靶向ACVR2B的寡核苷酸(例如，包含ACVR2B靶序列或与ACVR2B靶序列互补的序列的寡核苷酸)。在一些实施方案中，本公开涉及指导ACVR2B的靶标特异性敲低的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及指导RNA酶H和/或RNA干扰介导的ACVR2B的靶标特异性敲低的寡核苷酸。本文公开了各种此类能够靶向ACVR2B的寡核苷酸。

[4409] 在一些实施方案中，ACVR2B相关病症的非限制性实例包括：肌肉骨骼疾病或病症；肌肉萎缩或营养不良；由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩：用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗，由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配，或肌病，诸如肌强直；先天性肌病，包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病；线粒体肌病；家族性周期性麻痹；炎性肌病；代谢性肌病，诸如由糖原或脂质储存疾病引起的；皮肌炎；多发性肌炎；包涵体肌炎；骨化性肌炎；横纹肌溶解和肌红蛋白尿；肌肉营养不良综合征，诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病；骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症；因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩：成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间；肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失；代谢性病症，包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症；或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病；恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质；与神经元死亡相关联的病状，诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血；或导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[4410] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解ACVR2B相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸的步骤。

[4411] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解ACVR2B相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸的步骤。

[4412] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于将降低ACVR2B基因表达的寡核苷酸引入细胞中的方法，所述方法包括：使细胞与寡核苷酸接触。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4413] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少ACVR2B基因表达的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用包含靶向ACVR2B的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4414] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于体内递送靶向ACVR2B基因表达的寡核苷

酸的方法，所述方法包括：向哺乳动物施用靶向ACVR2B的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有ACVR2B相关病症。

[4415] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与ACVR2B相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对ACVR2B相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟ACVR2B相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与ACVR2B相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向ACVR2B的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对ACVR2B相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向ACVR2B的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟ACVR2B相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向ACVR2B的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有ACVR2B相关病症。

[4416] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的ACVR2B表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与靶向ACVR2B的寡核苷酸接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使ACVR2B基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制ACVR2B基因在细胞中的表达。在一些实施方案中，ACVR2B表达被抑制至少30％。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4417] 在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗由ACVR2B表达介导的病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的靶向ACVR2B的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4418] 在一些实施方案中，本公开涉及一种包含靶向ACVR2B的寡核苷酸的化合物，其用于在受试者中治疗ACVR2B相关病症。

[4419] 在一些实施方案中，向受试者施用第二药剂。在一些实施方案中，所述第二药剂是寡核苷酸。在一些实施方案中，所述寡核苷酸靶向ACVR2B。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4420] APOB相关病症的治疗

[4421] 在一些实施方案中，本公开涉及一种APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。本文公开了APOB的各种单链RNAi剂。

[4422] 在一些实施方案中，本公开涉及一种APOB相关病症的治疗。在一些实施方案中，APOB相关病症选自：代谢疾病、心血管疾病、动脉粥样硬化、中风、心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病(CHD)、血脂异常、HDL/LDL胆固醇失衡、高脂血症、家族性高脂血症(FCHL)、获得性高脂血症、他汀类药物耐药的高胆固醇血症、低β脂蛋白血症、高胆固醇血症、脂质诱导

的内质网应激、糖尿病和胰岛素抵抗。

[4423] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于将降低APOB基因表达的寡核苷酸或单链RNAi剂引入细胞中的方法，所述方法包括：使细胞与寡核苷酸或单链RNAi剂接触。

[4424] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少APOB基因表达的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4425] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于体内递送靶向APOB基因表达的寡核苷酸或单链RNAi剂的方法，所述方法包括：向哺乳动物施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4426] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与动脉粥样硬化或血脂异常相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4427] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对动脉粥样硬化或血脂异常的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4428] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟动脉粥样硬化或血脂异常的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4429] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低甘油三酯水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4430] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与动脉粥样硬化或血脂异常相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4431] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对动脉粥样硬化或血脂异常的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4432] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟动脉粥样硬化或血脂异常的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4433] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低甘油三酯水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4434] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低胆固醇水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4435] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低胆固醇水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4436] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的APOB表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使APOB基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制APOB基因在细胞中的表达。

[4437] 在一些实施方案中,APOB表达被抑制至少30％。

[4438] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗由APOB表达介导的病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4439] 在一些实施方案中,所述病症是甘油三酯水平升高。

[4440] 在一些实施方案中,所述病症是甘油三酯水平＞150mg/dL或＞500mg/dL。

[4441] 在一些实施方案中,施用引起脂蛋白脂肪酶和/或肝脂肪酶活性的增加。

[4442] 在一些实施方案中,本公开涉及一种改善外周胰岛素敏感性的方法,所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而改善外周胰岛素敏感性。

[4443] 在一些实施方案中,本公开涉及一种改善外周胰岛素敏感性的方法,所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而改善外周胰岛素敏感性。

[4444] 在一些实施方案中,本公开涉及一种降低游离脂肪酸的方法,所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而降低游离脂肪酸。

[4445] 在一些实施方案中,本公开涉及一种降低游离脂肪酸的方法,所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而降低游离脂肪酸。

[4446] 在一些实施方案中,本公开涉及一种减少肌内甘油三酯沉积的方法,所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而减少肌内甘油三酯沉积。

[4447] 在一些实施方案中,本公开涉及一种减少肌内甘油三酯沉积的方法,所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,从而减少肌内甘油三酯沉积。

[4448] 在一些实施方案中,本公开涉及一种改善受试者的脂质分布的方法,所述方法包括向所述受试者施用APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂,其中游离脂肪酸、甘油三酯、非HDL-C、VLDL-C、VLDL、LDL、IDL和LDL-C和/或HDL-C水平受到干扰,从而改善所述受试者的脂质分布。

[4449] 在一些实施方案中,所述受试者服用稳定剂量的二甲双胍。

[4450] 在一些实施方案中,本公开涉及一种包含APOB的寡核苷酸或单链RNAi剂的化合物,所述化合物用于受试者中以:改善外周胰岛素敏感性;降低游离脂肪酸;减少肌内甘油三酯沉积;改善脂质分布;和/或改善糖尿病概况。

[4451] 在一些实施方案中,向受试者施用第二药剂。

[4452] 在一些实施方案中,第二药剂选自降APOB剂、降胆固醇剂、降非HDL脂质剂、降LDL剂、降TG剂、降胆固醇剂、升HDL剂、鱼油、烟酸、贝特类、他汀类、DCCR(二氮嗪的盐)、降糖药或抗糖尿病药。

[4453] APOC3相关病症的治疗

[4454] 在一些实施方案中,本公开涉及一种APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。本文公开了APOC3的各种单链RNAi剂。

[4455] 据报道,APOC3表达与各种病症有关,包括但不限于:动脉粥样硬化或血脂异常、甘

油三酯水平升高、胆固醇水平升高、游离脂肪酸升高和糖尿病。在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解APOC3相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的步骤。

[4456] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于将降低APOC3基因表达的寡核苷酸或单链RNAi剂引入细胞中的方法，所述方法包括：使细胞与寡核苷酸或单链RNAi剂接触。

[4457] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少APOC3基因表达的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4458] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于体内递送靶向APOC3基因表达的寡核苷酸或单链RNAi剂的方法，所述方法包括：向哺乳动物施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4459] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与动脉粥样硬化或血脂异常相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4460] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对动脉粥样硬化或血脂异常的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4461] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟动脉粥样硬化或血脂异常的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4462] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低甘油三酯水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4463] 在一些实施方案中，本公开的方法用于治疗人类中的以下疾病：高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发2型糖尿病(EOD)、青年期非典型糖尿病(YOAD)、青年晚期糖尿病(MODY)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后的再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量(IGT)受损的病状、空腹血糖受损的病状、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、糖尿病神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平升高(高胆固醇血症)、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其中所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。

[4464] 在一些实施方案中，所述方法降低门脉高压、肝蛋白合成能力、高胆红素血症或脑病，其中所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。

[4465] 本公开还涉及一种用于在人类中治疗以下疾病的方法：降低非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪性肝炎分级评分系统的严重性至少一个点、降低非酒精性脂肪性肝炎活性的

血清标志物水平、降低非酒精性脂肪性肝炎疾病活性或降低非酒精性脂肪性肝炎的医学后果，所述方法向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与动脉粥样硬化或血脂异常相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4466] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对动脉粥样硬化或血脂异常的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4467] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟动脉粥样硬化或血脂异常的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4468] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低甘油三酯水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4469] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低胆固醇水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4470] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低胆固醇水平的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的核酸-脂质颗粒。

[4471] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的APOC3表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使APOC3基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制APOC3基因在细胞中的表达。

[4472] 在一些实施方案中，APOC3表达被抑制至少30％。

[4473] 在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗由APOC3表达介导的病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4474] 在一些实施方案中，所述病症是甘油三酯水平升高。

[4475] 在一些实施方案中，所述病症是甘油三酯水平＞150mg/dL或＞500mg/dL。

[4476] 在一些实施方案中，施用引起脂蛋白脂肪酶和/或肝脂肪酶活性的增加。

[4477] 在一些实施方案中，本公开涉及一种改善外周胰岛素敏感性的方法，所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而改善外周胰岛素敏感性。

[4478] 在一些实施方案中，本公开涉及一种改善外周胰岛素敏感性的方法，所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而改善外周胰岛素敏感性。

[4479] 在一些实施方案中，本公开涉及一种降低游离脂肪酸的方法，所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而降低游离脂肪酸。

[4480] 在一些实施方案中，本公开涉及一种降低游离脂肪酸的方法，所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而降低游离脂肪酸。

[4481] 在一些实施方案中，本公开涉及一种减少肌内甘油三酯沉积的方法，所述方法包括向患有糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而减少肌内甘油三酯沉积。

[4482] 在一些实施方案中，本公开涉及一种减少肌内甘油三酯沉积的方法，所述方法包括向患有中度控制的II型糖尿病的受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，从而减少肌内甘油三酯沉积。

[4483] 在一些实施方案中，本公开涉及一种改善受试者的糖尿病概况的方法，所述方法包括向所述受试者施用APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂，其中胰岛素敏感性指数、葡萄糖利用率、葡萄糖MCR、葡萄糖代谢、胰岛素定量得到改善；其中游离脂肪酸、甘油三酯、非HDL-C、VLDL-C、包含VLDL的APOC3、APOB和LDL-C减少并且HDL-C增加，从而改善所述受试者的糖尿病概况。

[4484] 在一些实施方案中，所述受试者服用稳定剂量的二甲双胍。

[4485] 在一些实施方案中，本公开涉及一种包含APOC3的寡核苷酸或单链RNAi剂的化合物，所述化合物用于受试者中以：改善外周胰岛素敏感性；降低游离脂肪酸；减少肌内甘油三酯沉积；改善脂质分布；和/或改善糖尿病概况。

[4486] 在一些实施方案中，向受试者施用第二药剂(例如，另外的治疗剂)。

[4487] 在一些实施方案中，第二药剂选自降APOC3剂、降胆固醇剂、降非HDL脂质剂、降LDL剂、降TG剂、降胆固醇剂、升HDL剂、鱼油、烟酸、贝特类、他汀类、DCCR(二氮嗪的盐)、降糖药或抗糖尿病药。

[4488] 本公开的寡核苷酸可单独施用或与一种或多种另外的治疗剂组合施用。“组合施用”或“组合疗法”意指向所治疗的哺乳动物同时施用本公开的寡核苷酸和一种或多种另外的治疗剂。当组合施用时，每种组分可以同时施用或在不同时间点以任何顺序依次施用。因此，可以分开但在时间上足够紧密地施用每种组分，以便提供所需的治疗效果。因此，本文所述的预防和治疗的组合物和方法包括使用组合剂。

[4489] 组合剂以治疗有效量向哺乳动物施用。“治疗有效量”意指本公开的寡核苷酸在向哺乳动物单独施用或与另外治疗剂组合施用时有效治疗所需疾病/病状(例如肥胖、糖尿病和心血管疾病)的量。

[4490] 在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸可与选自以下的另外的药剂组合施用：抗炎剂、抗糖尿病剂和胆固醇/脂质调节剂。

[4491] 在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸可以与选自以下的另外的药剂组合施用：乙酰辅酶A羧化酶-(ACC)抑制剂，二酰基甘油O-酰基转移酶1(DGAT-1)抑制剂，二酰基甘油O-酰基转移酶2(DGAT-2)抑制剂，单酰基甘油O-酰基转移酶抑制剂，磷酸二酯酶(PDE)-10抑制剂，AMPK活化剂，磺酰脲，美各里替尼(meglitinide)，α-淀粉酶抑制剂，α-葡萄糖苷水解酶抑制剂，α-葡萄糖苷酶抑制剂，PPARγ激动剂，PPARα/γ激动剂，双胍，胰高血糖素样肽1(GLP-1)调节剂，利拉鲁肽，阿比鲁肽，艾塞那肽，阿比鲁肽，利西拉肽(lixisenatide)，度拉糖肽，索马鲁肽蛋白质酪氨酸磷酸酶1B(PTP-1B)抑制剂，SIRT-1活化剂，二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂，胰岛素促分泌剂，脂肪酸氧化抑制剂，A2拮抗剂，c-jun氨基末端激酶(JNK)抑制剂，葡萄糖激酶活化剂(GKa)，胰岛素，胰岛素模拟物，糖原磷酸化酶抑制剂，VPAC2受体激动剂，SGLT2抑制剂，胰高血糖素受体调节剂，GPR119调节剂，FGF21衍生物或类

似物,TGR5受体调节剂,GPBAR1受体调节剂,GPR40激动剂,GPR120调节剂,高亲和力烟酸受体(HM74A)活化剂,SGLT1抑制剂,肉碱棕榈酰转移酶的抑制剂或调节剂,果糖1,6-二磷酸酶的抑制剂,醛糖还原酶的抑制剂,盐皮质激素受体的抑制剂,TORC2的抑制剂,CCR2和/或CCR5的抑制剂,PKC同种型(例如PKCα、PKCβ、PKCγ)的抑制剂,脂肪酸合成酶的抑制剂,丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂,GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、视黄醇结合蛋白4、糖皮质激素受体、生长抑素受体的调节剂,PDHK2或PDHK4的抑制剂或调节剂,MAP4K4抑制剂,IL1家族(包括IL1β)的调节剂,HMG-辅酶A还原酶抑制剂,角鲨烯合成酶抑制剂,贝特类,胆汁酸螯合剂,ACAT抑制剂,MTP抑制剂,脂加氧酶抑制剂,胆固醇吸收抑制剂,PCSK9调节剂,胆固醇酯转移蛋白抑制剂和RXRα的调节剂。

[4492] 在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸可以与选自以下的另外的药剂组合施用:半胱胺或其药学上可接受的盐、胱胺或其药学上可接受的盐、抗氧化剂化合物、卵磷脂、维生素B复合物、胆汁盐制剂、大麻素-1(CB1)受体的拮抗剂、大麻素-1(CB1)受体的反向激动剂、过氧化物酶体增殖物活化受体活性调节剂、苯并硫氮杂䓬或苯并硫杂䓬化合物、抑制蛋白酪氨酸磷酸酶PTPRU的RNA反义构建体、杂原子连接的取代的哌啶及其衍生物、能够抑制硬脂酰辅酶αδ-9去饱和酶的氮杂环戊烷衍生物、具有脂联素的促分泌剂或诱导剂活性的酰基酰胺化合物、季铵化合物、醋酸格拉替雷、五聚体蛋白、HMG辅酶A还原酶抑制剂、正乙酰半胱氨酸、异黄酮化合物、大环内酯类抗生素、半乳糖凝集素抑制剂、抗体或其任意组合。

[4493] 在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸可以与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的治疗(即,抗NASH和抗NAFLD剂)组合施用,所述治疗诸如奥利司他、TZD和其他胰岛素增敏剂、FGF21类似物、二甲双胍、Omega-3-酸乙基酯(例如Lovaza)、贝特类、HMG辅酶A还原酶抑制剂、依泽替米贝(Ezitimbe)、普罗布考、熊去氧胆酸、TGR5激动剂、FXR激动剂、维生素E、甜菜碱、己酮可可碱、CB1拮抗剂、肉碱、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、氯卡色林、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合、SGLT2抑制剂、苯丁胺、托吡酯、肠降血糖素(GLP和GIP)类似物和血管紧张素受体阻断剂。用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的优选药剂(即抗NASH和抗NAFLD剂)是乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、已酮糖激酶(KHK)抑制剂、GLP-1受体激动剂、FXR激动剂、CB1拮抗剂、ASK1抑制剂、CCR2和/或CCR5抑制剂、PNPLA3抑制剂、DGAT1抑制剂、DGAT2抑制剂、FGF21类似物、FGF19类似物、SGLT2抑制剂、PPAR激动剂、AMPK活化剂、SCD1抑制剂或MPO抑制剂。2017年12月1日提交的共同转让的专利申请PCT/IB2017/057577涉及GLP-1受体激动剂。最优选的是FXR激动剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、PPAR激动剂、GLP-1受体激动剂、SGLT抑制剂、ACC抑制剂和KHK抑制剂。

[4494] 在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸可以与抗糖尿病剂组合施用,所述抗糖尿病剂包括以下任一种:胰岛素、甲福明、DPPIV抑制剂(例如西他列汀)、GLP-1受体激动剂、类似物和模拟物、SGLT1和SGLT2抑制剂(例如埃格列净(ertuglifozin))。优选的药剂是甲福明、西他列汀和埃格列净。合适的抗糖尿剂包括乙酰辅酶A羧化酶-(ACC)抑制剂(诸如WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555和WO2008065508中所述的那些抑制剂)、二酰基甘油O-酰基转移酶1(DGAT-1)抑制剂(例如WO09016462或WO2010086820中所述的那些抑制剂)、AZD7687或LCQ908、二酰基甘油O-酰基转移酶2(DGAT-2)抑制剂(诸如WO2015/140658中所述的那些抑制剂)、单酰基甘油O-酰基转移酶抑制剂、磷酸二酯酶(PDE)-10抑制剂、

AMPK活化剂、磺酰脲(例如,醋酸己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氯磺丙脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齐特(gliclazide)、格列戊肽(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺氮草脲(tolazamide)和甲苯磺丁脲(tolbutamide))、美各里替尼、α-淀粉酶抑制剂(例如,淀粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(trestatin)和AL-3688)、α-葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如,阿卡波糖(acarbose))、α-葡萄糖苷酶抑制剂(例如,脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普拉迪霉素-Q(pradimicin-Q)和萨尔布他汀(salbostatin))、PPARγ激动剂(例如巴拉格列酮(balaglitazone)、西格列酮(ciglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊格列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)和罗格列酮(rosiglitazone))、PPARα/γ激动剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767和SB-219994)、双胍(例如甲福明)、胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂(例如exendin-3和exendin-4)、利拉鲁肽、阿比鲁肽、艾塞那肽(Byetta®)、阿比鲁肽、利西拉肽、度拉糖肽、索马鲁肽、NN-9924、TTP-054、TTP-273、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP-1B)抑制剂(例如曲妥司明(trodusquemine)、泪液提取物和Zhang,S.等Drug Discovery Today,12(9/10),373-381(2007)公开的化合物)、SIRT-1活化剂(例如白藜芦醇、GSK2245840或GSK184072)、二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂(例如WO2005116014中的那些抑制剂、西他列汀、维格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、杜托列汀(dutogliptin)、利那列汀(linagliptin)和沙格列汀(saxagliptin))、胰岛素促分泌剂、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、c-jun氨基末端激酶(JNK)抑制剂、葡萄糖激酶活化剂(GKa)(诸如WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482中所述的那些活化剂、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或GKM-001)、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂(例如GSK1362885)、VPAC2受体激动剂、SGLT2抑制剂(诸如E.C.Chao等Nature Reviews Drug Discovery 9,551-559(2010年七月)中所述那些抑制剂,包括达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、依帕列净(empagliflozin)、托格列净(tofogliflozin(CSG452))/埃格列净(Ertugliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626和LX4211以及WO2010023594中的那些抑制剂)、胰高血糖素受体调节剂(诸如Demong,D.E.等Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008,43,119-137中所述的那些调节剂)、GPR119调节剂(特别是激动剂,诸如WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones,R.M.等in Medicinal Chemistry 2009,44,149-170中所述的那些调节剂(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597和PSN821))、FGF21衍生物或类似物(诸如Kharitonenkov,A.等,Current Opinion in Investigational Drugs 2009,10(4)359-364中所述的那些)、TGR5(也称为GPBAR1)受体调节剂(特别是激动剂,诸如Zhong,M.,Current Topics in Medicinal Chemistry,2010,10(4),386-396中所述的那些,以及INT777)、GPR40激动剂(诸如Medina,J.C.,Annual Reports in Medicinal Chemistry,2008,43,75-85中所述的那些,包括但不限于TAK-875)、GPR120调节剂(特别是激动剂)、高亲和力烟酸受体(HM74A)活化剂和SGLT1抑制剂(诸如GSK1614235)。可以与本公开的寡核苷酸组合的抗糖尿病剂的另一代表性列表可以在例如WO2011005611的第28页第

35行至第30页第19行中找到。优选的抗糖尿病剂是甲福明和DPP-IV抑制剂(例如西他列汀、维格列汀、阿格列汀、杜托列汀、利那列汀和沙格列汀)。其他抗糖尿病剂可能包括肉碱棕榈酰基转移酶的抑制剂或调节剂,果糖1,6-二磷酸酶的抑制剂,醛糖还原酶的抑制剂、盐皮质激素受体的抑制剂,TORC2的抑制剂,CCR2和/或CCR5的抑制剂,PKC同种型(例如PKCα、PKCβ、PKCγ)的抑制剂,脂肪酸合成酶的抑制剂,丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂,GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、视黄醇结合蛋白4、糖皮质激素受体、生长抑素受体(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3和SSTR5)的调节剂,PDHK2或PDHK4的抑制剂或调节剂,MAP4K4抑制剂,IL1家族(包括IL1β)的调节剂,RXRα的调节剂。此外,合适的抗糖尿病剂包括由Carpino,P.A.,Goodwin,B.Expert Opin.Ther.Pat,2010,20(12),1627-51列出的机制。

[4495] 合适的抗肥胖剂包括11β-羟基类固醇脱氢酶-1(1型11β-HSD)抑制剂、硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD-1)抑制剂、MCR-4激动剂、胆囊收缩素-A(CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(诸如西布曲明)、拟交感神经基、β3肾上腺素能激动剂、多巴胺激动剂(诸如溴隐亭),刺激黑素细胞的激素类似物、5HT2c激动剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、瘦素(OB蛋白)、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂(诸如四氢利普司他汀(tetrahydrolipstatin)、即奥利司他)、厌食剂(诸如蛙皮素激动剂)、神经肽-Y拮抗剂(例如NPY Y5拮抗剂)、PYY3-36(包括其类似物)、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、胰高血糖素样肽1激动剂、睫状神经营养因子(诸如可从Regeneron Pharmaceuticals,Inc.,Tarrytown,NY和Procter&Gamble Company,Cincinnati,OH获得的Axokine™)、人豚鼠相关蛋白(AGRP)抑制剂、饥饿素拮抗剂、组胺3拮抗剂或反向激动剂、神经调节素U激动剂、MTP/ApoB抑制剂(例如肠道选择性MTP抑制剂,例如地洛他派(dirlotapide))、阿片拮抗剂、食欲素拮抗剂、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合等。

[4496] 在本公开的组合方面中使用的优选的抗肥胖剂包括肠选择性MTP抑制剂(例如,地洛他派、米瑞他派(mitratapide)和英普他派(implitapide)、R56918(登记号403987)和登记号913541-47-6)、CCKa激动剂(例如,PCT公布号WO 2005/116034或US公布号2005-0267100 A1中所述的N-苄基-2-[4-(1H-吲哚-3-基甲基)-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-2,3,6,10b-四氮杂-苯并[e]奥昔菊环-6-基]-N-异丙基-乙酰胺)、5HT2c激动剂(例如氯卡色林)、MCR4激动剂(例如,US 6,818,658中所述的化合物)、脂肪酶抑制剂(例如西替司他(Cetilistat)))、PYY3-36(如本文所用,"PYY3-36"包括类似物,诸如聚乙二醇化的PYY3-36,例如美国公布2006/0178501中所述的那些)、阿片拮抗剂(例如纳曲酮)、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合、油酰-雌酮(登记号180003-17-2)、奥尼匹肽(obinepitide(TM30338))、普兰林肽(pramlintide(Symlin®))、特索芬辛(tesofensine(NS2330))、瘦素、利拉鲁肽、溴隐亭、奥利司他、艾塞那肽(Byetta®)、AOD-9604(登记号221231-10-3)、苯丁胺和托吡酯(商品名:Qsymia)、和西布曲明。优选地,本公开的寡核苷酸和组合疗法与运动和合理饮食联合施用。

[4497] 本领域技术人员将认识到,本公开的寡核苷酸也可以与以下段落所述的心血管或脑血管治疗联合使用。本公开的寡核苷酸也可以与心血管疗法一起使用,所述心血管疗法包括pCI、支架、药物洗脱支架、干细胞疗法以及诸如植入的起搏器、除颤器或心脏再同步疗法的医疗设备。

[4498] 本公开的寡核苷酸可以与以下任一种组合使用:胆固醇调节剂(包括降胆固醇剂)

诸如脂肪酶抑制剂、HMG辅酶A还原酶抑制剂、HMG辅酶A合酶抑制剂、HMG辅酶A还原酶基因表达抑制剂、HMG辅酶A合酶基因表达抑制剂、MTP/Apo B分泌抑制剂、CETP抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、贝特类、烟酸、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT抑制剂或胆汁酸螯合剂或诸如米泊美生的药剂。

[4499] 合适的降胆固醇/脂质剂和脂质分布疗法的实例包括:HMG辅酶A还原酶抑制剂(例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、NK-104(又名伊伐他汀(itavastatin)或尼伐他汀(nisvastatin)或尼贝他汀(nisbastatin))和ZD-4522(又名罗素伐他汀(rosuvastatin)或阿伐他汀(atavastatin)或维沙他汀(visastatin));角鲨烯合成酶抑制剂;胆汁酸螯合剂(诸如考来烯胺(questran));ACAT抑制剂;MTP抑制剂;脂氧合酶抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;和胆固醇酯转移蛋白抑制剂。其他动脉粥样硬化剂包括PCSK9调节剂。

[4500] KRT14相关病症的治疗

[4501] 在一些实施方案中,本公开涉及靶向KRT14的寡核苷酸(例如,包含KRT14靶序列或与KRT14靶序列互补的序列的寡核苷酸)。在一些实施方案中,本公开涉及指导KRT14的靶标特异性敲低的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及指导RNA酶H和/或RNA干扰介导的KRT14的靶标特异性敲低的寡核苷酸。本文公开了各种此类能够靶向KRT14的寡核苷酸。

[4502] 在一些实施方案中,KRT14相关病症的非限制性实例包括:单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4503] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解KRT14相关病症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向KRT14的寡核苷酸的步骤。

[4504] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解KRT14相关病症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向KRT14的寡核苷酸的步骤,其中KRT14相关病症选自:单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4505] 在一些实施方案中,本公开涉及一种用于将降低KRT14基因表达的寡核苷酸引入细胞中的方法,所述方法包括:使细胞与寡核苷酸接触。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4506] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少KRT14基因表达的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用包含靶向KRT14的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4507] 在一些实施方案中,本公开涉及一种用于体内递送靶向KRT14基因表达的寡核苷酸的方法,所述方法包括:向哺乳动物施用靶向KRT14的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中,所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中,哺乳动物罹患和/或患有KRT14相关病症。在一些实施方案中,所述哺乳动物罹患和/或患有选自以下的KRT14相关病症:单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4508] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与KRT14相关病症相关联的一种或多种症状的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向KRT14的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对KRT14相关病症的易感性的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量

的靶向KRT14的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟KRT14相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向KRT14的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与KRT14相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向KRT14的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对KRT14相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向KRT14的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟KRT14相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向KRT14的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有KRT14相关病症。在一些实施方案中，所述哺乳动物罹患和/或患有选自以下的KRT14相关病症：单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4509] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的KRT14表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与靶向KRT14的寡核苷酸接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使KRT14基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制KRT14基因在细胞中的表达。在一些实施方案中，KRT14表达被抑制至少30％。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4510] 在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗由KRT14表达介导的病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的靶向KRT14的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4511] 在一些实施方案中，本公开涉及一种包含靶向KRT14的寡核苷酸的化合物，其用于在受试者中治疗KRT14相关病症。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，KRT14相关病症选自：单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[4512] 在一些实施方案中，向受试者施用第二药剂。在一些实施方案中，所述第二药剂是寡核苷酸。在一些实施方案中，所述寡核苷酸靶向KRT14。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4513] 肌肉生成抑制素相关病症的治疗

[4514] 在一些实施方案中，本公开涉及靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸(例如，包含肌肉生成抑制素靶序列或与肌肉生成抑制素靶序列互补的序列的寡核苷酸)。在一些实施方案中，本公开涉及指导肌肉生成抑制素的靶标特异性敲低的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及指导RNA酶H和/或RNA干扰介导的肌肉生成抑制素的靶标特异性敲低的寡核苷酸。本文公开了各种此类能够靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。

[4515] 在一些实施方案中，肌肉生成抑制素相关病症的非限制性实例包括：肌肉骨骼疾病或病症；肌肉萎缩或营养不良；由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩：用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗，由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配，或肌病，诸如肌强直；先天性肌病，包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病；线粒体肌病；家族性周期性麻痹；炎性肌病；代谢性肌

病，诸如由糖原或脂质储存疾病引起的；皮肌炎；多发性肌炎；包涵体肌炎；骨化性肌炎；横纹肌溶解和肌红蛋白尿；肌肉营养不良综合征，诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病；骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症；因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩：成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间；肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失；代谢性病症，包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症；或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病；恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质；与神经元死亡相关联的病状，诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血；或导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[4516] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解肌肉生成抑制素相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的步骤。

[4517] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解肌肉生成抑制素相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的步骤。

[4518] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于将降低肌肉生成抑制素基因表达的寡核苷酸引入细胞中的方法，所述方法包括：使细胞与寡核苷酸接触。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4519] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少肌肉生成抑制素基因表达的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用包含靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4520] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于体内递送靶向肌肉生成抑制素基因表达的寡核苷酸的方法，所述方法包括：向哺乳动物施用靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有肌肉生成抑制素相关病症。

[4521] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与肌肉生成抑制素相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对肌肉生成抑制素相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟肌肉生成抑制素相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。在

一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与肌肉生成抑制素相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对肌肉生成抑制素相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟肌肉生成抑制素相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有肌肉生成抑制素相关病症。

[4522] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的肌肉生成抑制素表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使肌肉生成抑制素基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制肌肉生成抑制素基因在细胞中的表达。在一些实施方案中，肌肉生成抑制素表达被抑制至少30％。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4523] 在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗由肌肉生成抑制素表达介导的病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4524] 在一些实施方案中，本公开涉及一种包含靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸的化合物，其用于在受试者中治疗肌肉生成抑制素相关病症。

[4525] 在一些实施方案中，向受试者施用第二药剂。在一些实施方案中，所述第二药剂是寡核苷酸。在一些实施方案中，所述寡核苷酸靶向肌肉生成抑制素。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4526] PCSK9相关病症的治疗

[4527] 在一些实施方案中，本公开涉及靶向PCSK9的寡核苷酸(例如，包含PCSK9靶序列或与PCSK9靶序列互补的序列的寡核苷酸)。在一些实施方案中，本公开涉及指导PCSK9的靶标特异性敲低的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及指导RNA酶H和/或RNA干扰介导的PCSK9的靶标特异性敲低的寡核苷酸。本文公开了各种此类能够靶向PCSK9的寡核苷酸。

[4528] 在一些实施方案中，PCSK9相关病症的非限制性实例包括：动脉粥样硬化；高脂蛋白血症；高胆固醇血症；心血管疾病；肥胖；高血压；总胆固醇水平升高；非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高；低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高；载脂蛋白B100(APOB100)水平升高；高脂血症；血脂异常；动脉粥样硬化；心血管疾病；冠心病(CHD)；原发性高胆固醇血症；家族性、非家族性高胆固醇血症；杂合性家族性高胆固醇血症(heFH)；他汀类药物无法控制的高胆固醇血症；和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4529] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解PCSK9相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸的步骤。

[4530] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解PCSK9相关病症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸的步骤，其中所述PCSK9相关病症选自：动脉粥样硬化；高脂蛋白血症；高胆固醇血症；心血管疾病；肥胖；高血压；总

胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4531] 在一些实施方案中,本公开涉及一种用于将降低PCSK9基因表达的寡核苷酸引入细胞中的方法,所述方法包括:使细胞与寡核苷酸接触。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4532] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少PCSK9基因表达的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用包含靶向PCSK9的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4533] 在一些实施方案中,本公开涉及一种用于体内递送靶向PCSK9基因表达的寡核苷酸的方法,所述方法包括:向哺乳动物施用靶向PCSK9的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中,所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中,哺乳动物罹患和/或患有PCSK9相关病症。在一些实施方案中,哺乳动物罹患和/或患有PCSK9相关病症,其选自:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4534] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与PCSK9相关病症相关联的一种或多种症状的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对PCSK9相关病症的易感性的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟PCSK9相关病症的发作的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与PCSK9相关病症相关联的一种或多种症状的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PCSK9的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对PCSK9相关病症的易感性的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PCSK9的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中,本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟PCSK9相关病症的发作的方法,所述方法包括:向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PCSK9的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中,所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中,哺乳动物罹患和/或患有PCSK9相关病症。在一些实施方案中,哺乳动物罹患和/或患有PCSK9相关病症,其选自:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;

家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4535] 在一些实施方案中,本公开涉及一种抑制细胞中的PCSK9表达的方法,所述方法包括:(a)使细胞与靶向PCSK9的寡核苷酸接触;和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使PCSK9基因的mRNA转录物降解的时间,从而抑制PCSK9基因在细胞中的表达。在一些实施方案中,PCSK9表达被抑制至少30%。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4536] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗由PCSK9表达介导的病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的靶向PCSK9的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4537] 在一些实施方案中,本公开涉及一种包含靶向PCSK9的寡核苷酸的化合物,其用于在受试者中治疗PCSK9相关病症。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中,PCSK9相关病症选自:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[4538] 在一些实施方案中,向受试者施用第二药剂。在一些实施方案中,所述第二药剂是寡核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸靶向PCSK9。在一些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4539] PNPLA3相关病症的治疗

[4540] 在一些实施方案中,本公开涉及靶向PNPLA3的寡核苷酸(例如,包含PNPLA3靶序列或与PNPLA3靶序列互补的序列的寡核苷酸)。在一些实施方案中,本公开涉及指导PNPLA3的靶标特异性敲低的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开涉及指导RNA酶H和/或RNA干扰介导的PNPLA3的靶标特异性敲低的寡核苷酸。本文公开了各种此类能够靶向PNPLA3的寡核苷酸。

[4541] 在一些实施方案中,PNPLA3相关病症的非限制性实例包括:肝脏疾病、脂肪肝(例如,肝脏中脂肪的积累或肝脂肪的增加或超正常)、肝脂肪变性(例如单纯性脂肪肝)、脂肪性肝炎、肝炎、非酒精性脂肪肝病(例如NAFLD)和/或与肝脏疾病相关或继发于肝脏疾病的一种或多种疾病和/或一种或多种症状或病状,其包括但不限于:炎症、肝细胞破坏(例如肝细胞坏死)、肝脏瘢痕形成(例如纤维化)、不可逆转的晚期肝脏瘢痕形成(例如肝硬化)、胰岛素抵抗、糖尿病、血脂异常、刺猬(Hh)信号途径中的蛋白质活性增加、疲劳、虚弱、恶心、腹痛、蜘蛛状血管、黄疸、瘙痒、水肿、腹水、精神错乱、肥胖、肝细胞癌。

[4542] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解PNPLA3相关病症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸的步骤。

[4543] 在一些实施方案中,本公开涉及一种在其患者中治疗或缓解PNPLA3相关病症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸的步骤,其中PNPLA3相关病症选自:肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎和非酒精性脂肪肝病。

[4544] 在一些实施方案中,本公开涉及一种用于将降低PNPLA3基因表达的寡核苷酸引入

细胞中的方法，所述方法包括：使细胞与寡核苷酸接触。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4545] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中减少PNPLA3基因表达的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用包含靶向PNPLA3的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4546] 在一些实施方案中，本公开涉及一种用于体内递送靶向PNPLA3基因表达的寡核苷酸的方法，所述方法包括：向哺乳动物施用靶向PNPLA3的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有PNPLA3相关病症。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有PNPLA3相关病症，其选自：肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎和非酒精性脂肪肝病。

[4547] 在一些实施方案中，本公开的方法用于治疗人类中的以下疾病：高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发2型糖尿病(EOD)、青年期非典型糖尿病(YOAD)、青年晚期糖尿病(MODY)、营养不良相关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后的再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量(IGT)受损的病状、空腹血糖受损的病状、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、糖尿病神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平升高(高胆固醇血症)、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织病症、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其中所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。

[4548] 在一些实施方案中，所述方法降低门脉高压、肝蛋白合成能力、高胆红素血症或脑病，其中所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。

[4549] 本公开还涉及一种用于在人类中治疗以下疾病的方法：降低非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪性肝炎分级评分系统的严重性至少一个点、降低非酒精性脂肪性肝炎活性的血清标志物水平、降低非酒精性脂肪性肝炎疾病活性或降低非酒精性脂肪性肝炎的医学后果，所述方法向受试者施用治疗有效量的本公开的寡核苷酸。

[4550] 在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与PNPLA3相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对PNPLA3相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟PNPLA3相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中治疗和/或缓解与PNPLA3相关病症相关联的一种或多种症状的方法，所述方法包括：向

所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PNPLA3的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中降低对PNPLA3相关病症的易感性的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PNPLA3的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，本公开涉及一种在需要其的哺乳动物中预防或延迟PNPLA3相关病症的发作的方法，所述方法包括：向所述哺乳动物施用治疗有效量的包含靶向PNPLA3的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人类。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有PNPLA3相关病症。在一些实施方案中，哺乳动物罹患和/或患有PNPLA3相关病症，其选自：肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎和非酒精性脂肪肝病。

[4551] 在一些实施方案中，本公开涉及一种抑制细胞中的PNPLA3表达的方法，所述方法包括：(a)使细胞与靶向PNPLA3的寡核苷酸接触；和(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足以使PNPLA3基因的mRNA转录物降解的时间，从而抑制PNPLA3基因在细胞中的表达。在一些实施方案中，PNPLA3表达被抑制至少30％。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4552] 在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗由PNPLA3表达介导的病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的靶向PNPLA3的寡核苷酸。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4553] 在一些实施方案中，本公开涉及一种包含靶向PNPLA3的寡核苷酸的化合物，其用于在受试者中治疗PNPLA3相关病症。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，PNPLA3相关病症选自：肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎或非酒精性脂肪肝病。

[4554] 在一些实施方案中，向受试者施用第二药剂(例如，另外的治疗剂)。在一些实施方案中，所述第二药剂是寡核苷酸。在一些实施方案中，所述寡核苷酸靶向PNPLA3。在一些实施方案中，寡核苷酸是反义寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4555] 本公开的寡核苷酸可单独施用或与一种或多种另外的治疗剂组合施用。“组合施用”或“组合疗法”意指向所治疗的哺乳动物同时施用本公开的寡核苷酸和一种或多种另外的治疗剂。当组合施用时，每种组分可以同时施用或在不同时间点以任何顺序依次施用。因此，可以分开但在时间上足够紧密地施用每种组分，以便提供所需的治疗效果。因此，本文所述的预防和治疗的组合物和方法包括使用组合剂。

[4556] 组合剂以治疗有效量向哺乳动物施用。“治疗有效量”意指本公开的寡核苷酸在向哺乳动物单独施用或与另外治疗剂组合施用时有效治疗所需疾病/病状(例如肥胖、糖尿病和心血管疾病)的量。

[4557] 因此，本公开的寡核苷酸可以与治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的药剂(即，抗NASH和抗NAFLD剂)共同施用，所述药剂诸如奥利司他、TZD和其他胰岛素增敏剂、FGF21类似物、二甲双胍、Omega-3-酸乙基酯(例如Lovaza)、贝特类、HMG辅酶A还原酶抑制剂、依泽替米贝、普罗布考、熊去氧胆酸、TGR5激动剂、FXR激动剂、维生素E、甜菜碱、己酮可可碱、CB1拮抗剂、肉碱、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、氯卡色林、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合、SGLT2抑制剂、苯丁胺、托吡酯、肠降血糖素(GLP和GIP)类似物和血管紧张素受体阻断剂。用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和/或非酒精性脂肪性肝病

(NAFLD)的优选药剂(即抗NASH和抗NAFLD剂)是乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、已酮糖激酶(KHK)抑制剂、GLP-1受体激动剂、FXR激动剂、CB1拮抗剂、ASK1抑制剂、CCR2和/或CCR5抑制剂、PNPLA3抑制剂、DGAT1抑制剂、DGAT2抑制剂、FGF21类似物、FGF19类似物、SGLT2抑制剂、PPAR激动剂、AMPK活化剂、SCD1抑制剂或MPO抑制剂。2017年12月1日提交的共同转让的专利申请PCT/IB2017/057577涉及GLP-1受体激动剂。最优选的是FXR激动剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、PPAR激动剂、GLP-1受体激动剂、SGLT抑制剂、ACC抑制剂和KHK抑制剂。

[4558] 此外,本公开的寡核苷酸可以与抗糖尿病剂共同施用,所述抗糖尿病剂包括:例如胰岛素、甲福明、DPPIV抑制剂(例如西他列汀)、GLP-1受体激动剂、类似物和模拟物、SGLT1和SGLT2抑制剂(例如埃格列净)。优选的药剂是甲福明、西他列汀和埃格列净。合适的抗糖尿剂包括乙酰辅酶A羧化酶-(ACC)抑制剂(诸如WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555和WO2008065508中所述的那些抑制剂)、二酰基甘油O-酰基转移酶1(DGAT-1)抑制剂(例如WO09016462或WO2010086820中所述的那些抑制剂)、AZD7687或LCQ908、二酰基甘油O-酰基转移酶2(DGAT-2)抑制剂(诸如WO2015/140658中所述的那些抑制剂)、单酰基甘油O-酰基转移酶抑制剂、磷酸二酯酶(PDE)-10抑制剂、AMPK活化剂、磺酰脲(例如,醋酸己脲、氯磺丙脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列戊肽、格列喹酮、格列索脲、甲磺氮草脲和甲苯磺丁脲)、美各里替尼、α-淀粉酶抑制剂(例如,淀粉酶抑肽、萃他丁和AL-3688)、α-葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如,阿卡波糖)、α-葡萄糖苷酶抑制剂(例如,脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉迪霉素-Q和萨尔布他汀)、PPARγ激动剂(例如巴拉格列酮、西格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮、吡格列酮和罗格列酮)、PPARα/γ激动剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767和SB-219994)、双胍(例如甲福明)、胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂(例如exendin-3和exendin-4)、利拉鲁肽、阿比鲁肽、艾塞那肽(Byetta®)、阿比鲁肽、利西拉肽、度拉糖肽、索马鲁肽、NN-9924、TTP-054、TTP-273、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP-1B)抑制剂(例如曲妥司明、泪液提取物和Zhang,S.等Drug Discovery Today,12(9/10),373-381(2007)公开的化合物)、SIRT-1活化剂(例如白藜芦醇、GSK2245840或GSK184072)、二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂(例如WO2005116014中的那些抑制剂、西他列汀、维格列汀、阿格列汀、杜托列汀、利那列汀和沙格列汀)、胰岛素促分泌剂、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、c-jun氨基末端激酶(JNK)抑制剂、葡萄糖激酶活化剂(GKa)(诸如WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482中所述的那些活化剂、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或GKM-001)、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂(例如GSK1362885)、VPAC2受体激动剂、SGLT2抑制剂(诸如E.C.Chao等Nature Reviews Drug Discovery 9,551-559(2010年七月)中所述那些抑制剂,包括达格列净、卡格列净、依帕列净、托格列净(CSG452)/埃格列净、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626和LX4211以及WO2010023594中的那些抑制剂)、胰高血糖素受体调节剂(诸如Demong,D.E.等Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008,43,119-137中所述的那些调节剂)、GPR119调节剂(特别是激动剂,诸如WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones,R.M.等in Medicinal Chemistry 2009,44,149-170中所述的那些调节剂(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597和PSN821))、FGF21衍生物或类似物(诸如Kharitonenkov,A.等,Current Opinion in Investigational Drugs 2009,10(4)

359-364中所述的那些)、TGR5(也称为GPBAR1)受体调节剂(特别是激动剂,诸如Zhong,M.,Current Topics in Medicinal Chemistry,2010,10(4),386-396中所述的那些,以及INT777)、GPR40激动剂(诸如Medina,J.C.,Annual Reports in Medicinal Chemistry,2008,43,75-85中所述的那些,包括但不限于TAK-875)、GPR120调节剂(特别是激动剂)、高亲和力烟酸受体(HM74A)活化剂和SGLT1抑制剂(诸如GSK1614235)。可以与本公开的寡核苷酸组合的抗糖尿病剂的另一代表性列表可以在例如WO2011005611的第28页第35行至第30页第19行中找到。优选的抗糖尿病剂是甲福明和DPP-IV抑制剂(例如西他列汀、维格列汀、阿格列汀、杜托列汀、利那列汀和沙格列汀)。其他抗糖尿病剂可能包括肉碱棕榈酰基转移酶的抑制剂或调节剂,果糖1,6-二磷酸酶的抑制剂,醛糖还原酶的抑制剂、盐皮质激素受体的抑制剂,TORC2的抑制剂,CCR2和/或CCR5的抑制剂,PKC同种型(例如PKCα、PKCβ、PKCγ)的抑制剂,脂肪酸合成酶的抑制剂,丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂,GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、视黄醇结合蛋白4、糖皮质激素受体、生长抑素受体(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3和SSTR5)的调节剂,PDHK2或PDHK4的抑制剂或调节剂,MAP4K4抑制剂,IL1家族(包括IL1β)的调节剂,RXRα的调节剂。此外,合适的抗糖尿病剂包括由Carpino,P.A.,Goodwin,B.Expert Opin.Ther.Pat,2010,20(12),1627-51列出的机制。

[4559] 合适的抗肥胖剂包括11β-羟基类固醇脱氢酶-1(1型11β-HSD)抑制剂、硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD-1)抑制剂、MCR-4激动剂、胆囊收缩素-A(CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(诸如西布曲明)、拟交感神经基、β3肾上腺素能激动剂、多巴胺激动剂(诸如溴隐亭),刺激黑素细胞的激素类似物、5HT2c激动剂、黑色素浓缩激素拮抗剂、瘦素(OB蛋白)、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂(诸如四氢利普司他汀、即奥利司他)、厌食剂(诸如蛙皮素激动剂)、神经肽-Y拮抗剂(例如NPY Y5拮抗剂)、PYY3-36(包括其类似物)、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、胰高血糖素样肽1激动剂、睫状神经营养因子(诸如可从Regeneron Pharmaceuticals,Inc.,Tarrytown,NY和Procter&Gamble Company,Cincinnati,OH获得的Axokine™)、人豚鼠相关蛋白(AGRP)抑制剂、饥饿素拮抗剂、组胺3拮抗剂或反向激动剂、神经调节素U激动剂、MTP/ApoB抑制剂(例如肠道选择性MTP抑制剂,例如地洛他派)、阿片拮抗剂、食欲素拮抗剂、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合等。

[4560] 在本公开的组合方面中使用的优选的抗肥胖剂包括肠选择性MTP抑制剂(例如,地洛他派、米瑞他派和英普他派、R56918(登记号403987)和登记号913541-47-6)、CCKa激动剂(例如,PCT公布号WO 2005/116034或US公布号2005-0267100 A1中所述的N-苄基-2-[4-(1H-吲哚-3-基甲基)-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-2,3,6,10b-四氮杂-苯并[e]奥苷菊环-6-基]-N-异丙基-乙酰胺)、5HT2c激动剂(例如氯卡色林)、MCR4激动剂(例如,US 6,818,658中所述的化合物)、脂肪酶抑制剂(例如西替司他(Cetilistat)))、PYY3-36(如本文所用,“PYY3-36”包括类似物,诸如聚乙二醇化的PYY3-36,例如美国公布2006/0178501中所述的那些)、阿片拮抗剂(例如纳曲酮)、纳曲酮与丁氨苯丙酮的组合、油酰-雌酮(登记号180003-17-2)、奥尼匹肽(TM30338)、普兰林肽(Symlin®)、特索芬辛(NS2330)、瘦素、利拉鲁肽、溴隐亭、奥利司他、艾塞那肽(Byetta®)、AOD-9604(登记号221231-10-3)、苯丁胺和托吡酯(商品名:Qsymia)、和西布曲明。优选地,本公开的寡核苷酸和组合疗法与运动和合理饮食联合施用。

[4561] 本领域技术人员将认识到,本公开的寡核苷酸也可以与以下段落所述的心血管或脑血管治疗联合使用。本公开的寡核苷酸也可以与心血管疗法一起使用,所述心血管疗法包括PCI、支架、药物洗脱支架、干细胞疗法以及诸如植入的起搏器、除颤器或心脏再同步疗法的医疗设备。

[4562] 本公开的寡核苷酸可以与以下组合使用:胆固醇调节剂(包括降胆固醇剂)诸如脂肪酶抑制剂、HMG辅酶A还原酶抑制剂、HMG辅酶A合酶抑制剂、HMG辅酶A还原酶基因表达抑制剂、HMG辅酶A合酶基因表达抑制剂、MTP/Apo B分泌抑制剂、CETP抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、贝特类、烟酸、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT抑制剂或胆汁酸螯合剂或诸如米泊美生的药剂。

[4563] 合适的降胆固醇/脂质剂和脂质分布疗法的实例包括:HMG辅酶A还原酶抑制剂(例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、NK-104(又名伊伐他汀(itavastatin)或尼伐他汀(nisvastatin)或尼贝他汀(nisbastatin))和ZD-4522(又名罗素伐他汀(rosuvastatin)或阿伐他汀(atavastatin)或维沙他汀(visastatin));角鲨烯合成酶抑制剂;胆汁酸螯合剂(诸如考来烯胺(questran));ACAT抑制剂;MTP抑制剂;脂氧合酶抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;和胆固醇酯转移蛋白抑制剂。其他动脉粥样硬化剂包括PCSK9调节剂。

[4564] 寡核苷酸或单链RNAi剂的施用

[4565] 在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过不涉及RNA干扰或RISC(包括但不限于RNA酶H介导的敲低或基因表达的空间位阻)的生化机制来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过RNA干扰和/或RNA酶H介导的敲低指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸能够通过使靶基因mRNA退火后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接和/或外显子包含或排除,来指导靶基因或其基因产物的表达和/或水平的降低。在一些实施方案中,所提供的寡核苷酸以任何给药方案并且以本文所述或本领域已知的任何方式与任何媒介物一起施用。

[4566] 在一些实施方案中,与在改善靶转录物的敲低方面具有可比的效果的其他可比的参考寡核苷酸组合物相比,所提供的寡核苷酸组合物以更低的剂量和/或频率施用。在一些实施方案中,与在改善靶转录物的敲低方面具有可比的效果的其他可比的立体无规的参考寡核苷酸组合物相比,立体控制的寡核苷酸组合物以更低的剂量和/或频率施用。

[4567] 在一些实施方案中,本公开认识到可以通过化学修饰和/或立体化学来优化寡核苷酸及其组合物的性质,例如改善的单链RNA干扰活性等。在一些实施方案中,本公开提供了用于通过化学修饰和立体化学来优化寡核苷酸性质的方法。

[4568] 通过控制化学修饰和/或立体化学,本公开提供了改善的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含化学修饰。在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰或其任何组合。在一些实施方案中,所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含碱

基修饰。在一些实施方案中，所提供的能够指导单链RNA干扰的寡核苷酸包含糖修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含在糖部分上的2′-修饰。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸间键联和一个或多个天然磷酸酯键联。可将天然磷酸酯键掺入寡核苷酸的各个位置中。在一些实施方案中，将天然磷酸酯键联掺入5′-末端区域中。在一些实施方案中，将天然磷酸酯键联掺入寡核苷酸的中间。在一些实施方案中，本公开提供了一种方法，所述方法包括施用包含第一多个寡核苷酸的组合物，所述组合物与包含多个寡核苷酸的参考组合物相比表现出改善的递送，所述多个核苷酸也各自具有共同的碱基序列，但是在结构上与所述第一多个寡核苷酸不同，因为：

[4569] 参考多个寡核苷酸中的各个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同；并且/或者

[4570] 参考多个寡核苷酸中的至少一些寡核苷酸具有与由所述组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。

[4571] 在一些实施方案中，本公开提供了施用寡核苷酸组合物的方法，所述寡核苷酸组合物包含能够指导单链RNA干扰并具有共同核苷酸序列的第一多个寡核苷酸，所述改善包括：

[4572] 施用包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸，其特征在于相对于具有相同的共同核苷酸序列的参考寡核苷酸组合物而言改善的递送。

[4573] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的全身递送。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的细胞质递送。在一些实施方案中，改善的递送是向细胞群的递送。在一些实施方案中，改善的递送是向组织的递送。在一些实施方案中，改善的递送是向器官的递送。在一些实施方案中，改善的递送是向生物体的递送。在本公开中广泛描述了提供改善的递送的示例性结构元件(例如，化学修饰、立体化学、其组合等)、寡核苷酸、组合物和方法。

[4574] 在一些实施方案中，本公开提供了一种鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法，所述方法包括以下步骤：

[4575] 提供至少一种包含第一多个寡核苷酸的组合物；和

[4576] 相对于参考组合物评估递送。

[4577] 在一些实施方案中，本公开提供了一种鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法，所述方法包括以下步骤：

[4578] 提供至少一种包含第一多个寡核苷酸的组合物；和

[4579] 相对于参考组合物评估细胞摄取。

[4580] 在一些实施方案中，将所提供的寡核苷酸组合物的性质与参考寡核苷酸组合物进行比较。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸。

[4581] 在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是立体无规的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是其所有核苷酸间键联均为硫代磷酸酯的寡核苷酸的立体无规的组合物。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是具有所有磷酸酯键联的DNA寡核苷酸组合物。

[4582] 在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰样式的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性未控制的(或立体无规的)组合物。

[4583] 在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列但不同的化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、核苷酸间键联修饰但不同的糖修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物具有较少的2′-修饰的糖修饰。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、糖修饰但不同的核苷酸间键联修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物具有更多的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中，参考组合物具有较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物包含不具有天然磷酸酯键联的寡核苷酸。

[4584] 在一些实施方案中，参考组合物是包含参考多个寡核苷酸的组合物，其中各个参考多个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中，参考组合物是包含参考多个寡核苷酸的组合物，其中与参考组合物相比，至少一些参考多个寡核苷酸具有与组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。

[4585] 在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其与参考组合物相比，能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列，但是缺少在寡核苷酸组合物的寡核苷酸中一个或多个修饰的糖部分中的至少一个。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列但没有修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列但不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同化学修饰样式的寡核苷酸或寡核苷酸的单链RNAi剂。在一些实施方案中，参考组合物是另一种立体异构体的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4586] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物的参考寡核苷酸组合物是在不存在所提供的组合物中的脂质的可比组合物。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是立体无规的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是其所有核苷酸间键联均为硫代磷酸酯的寡核苷酸的立体无规的组合物。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物是具有所有磷酸酯键联的DNA寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰样式的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性未控制的(或立体无规的)组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列但不同的化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、核苷酸间键联修饰但不同的糖修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物具有较少的2′-修饰的糖修饰。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、糖修饰但不同的核苷酸间键联修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中，参考组合物具有更多的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中，参考组合物具有较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物包含不具有天然磷酸酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中，参考组合物是包含参考多个寡核苷酸的组合物，其中各个参考多个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中，参考组合物是包含参考多个寡核苷酸的组合物，其中与参考组合物相比，至少一些参考多个寡核苷酸具有与组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其与参考组合物相比，能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列，但是缺少在寡核苷酸组合物的寡核

苷酸中一个或多个修饰的糖部分中的至少一个。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列但没有修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考寡核苷酸组合物包含参考多个寡核苷酸，其能够指导单链RNA干扰并且具有相同的共同核苷酸序列但不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物是具有相同化学修饰样式的寡核苷酸或寡核苷酸的单链RNAi剂。在一些实施方案中，参考组合物是另一种立体异构体的寡核苷酸或单链RNAi剂。

[4587] 在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸包含参考多个寡核苷酸并不全部具有的一个或多个结构元件(例如，修饰、立体化学、样式等)。此类结构元件可以是本公开中所述的任一个。

[4588] 在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在5′-末端区域处包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在3′-末端区域处包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含更多的Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在5′-末端区域处包含更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在3′-末端区域处包含更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含更多的修饰的碱基。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含更多的甲基化的碱基。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在5′-末端区域处包含更多的甲基化的碱基。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在3′-末端区域处包含更多的甲基化的碱基。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在5′-末端区域处包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，第一多个寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在3′-末端区域处包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸中的各个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸中的至少一些寡核苷酸具有与由所述组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中，参考组合物是共享碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品。在一些实施方案中，参考组合物是寡核苷酸或另一种寡核苷酸类型的单链RNAi剂。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸仅包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的修饰的糖部分，其中所述修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的修饰的糖部分，所述修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的甲基化的碱基。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的2′-MOE修饰。在一些实施

方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸在5′和/或3′末端区域处包含较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在5′-末端区域处包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，所提供的组合物的寡核苷酸与参考组合物的寡核苷酸相比，在3′-末端区域处包含较少的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸中的各个寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸中的至少一些寡核苷酸具有与由所述组合物的多个寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中，参考组合物是共享碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制品。在一些实施方案中，参考组合物是寡核苷酸或另一种寡核苷酸类型的单链RNAi剂。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸仅包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的修饰的糖部分，其中所述修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的修饰的糖部分，所述修饰是2′-OR^1。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的甲基化的碱基。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的2′-MOE修饰。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸包含较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考组合物的寡核苷酸在5′和/或3′-末端区域处包含较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中，参考说个寡核苷酸包含较少的包含-F的核苷酸单位。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸包含较少的2′-F修饰的糖部分。在一些实施方案中，参考多个寡核苷酸包含较少的手性控制的修饰的核苷酸间键联。

[4589] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物具有仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含两种或更多种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中，使用此类组合物，所提供的方法可以靶向多于一个靶标。在一些实施方案中，包含两种或更多种寡核苷酸类型的寡核苷酸或单链RNAi剂靶向两个或更多个靶标。在一些实施方案中，包含两种或更多种寡核苷酸类型的寡核苷酸或单链RNAi剂靶向两个或更多个错配。在一些实施方案中，单一寡核苷酸类型靶向两个或更多个靶标，例如突变。在一些实施方案中，一种寡核苷酸类型的寡核苷酸的靶区域包含两个或更多个“靶位点”，诸如两个突变或SNP。

[4590] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸任选地包含修饰的碱基或糖。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何修饰的碱基或糖。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何修饰的碱基。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含修饰的碱基和糖。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含修饰的碱基。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包

含修饰的糖。用于寡核苷酸的修饰的碱基和糖是本领域众所周知的，包括但不限于本公开中所述的那些。在一些实施方案中，修饰的碱基是5-mC。在一些实施方案中，修饰的糖是2′-修饰的糖。寡核苷酸糖的合适的2′-修饰是本领域普通技术人员众所周知的。在一些实施方案中，2′-修饰包括但不限于2′-OR^1，其中R^1不是氢。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-OR^1，其中R^1是任选取代的C_{1-6}脂族。在一些实施方案中，2′-修饰是2′-MOE。在一些实施方案中，修饰是2′-卤素。在一些实施方案中，修饰是2′-F。在一些实施方案中，修饰的碱基或糖可以进一步增强手性控制的寡核苷酸组合物的活性、稳定性和/或选择性，所述手性控制的寡核苷酸组合物的常见的主链手性中心样式提供了意料不到的活性、稳定性和/或选择性。

[4591] 在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何修饰的糖。在一些实施方案中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何2′-修饰的糖。在一些实施方案中，本公开令人惊讶地发现，通过使用手性控制的寡核苷酸组合物，修饰的糖对于稳定性、活性和/或切割样式的控制不是必需的。此外，在一些实施方案中，本公开令人惊讶地发现，不具有修饰的糖的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物在稳定性、活性、周转率和/或切割样式的控制方面表现出更好的性质。例如，在一些实施方案中，令人惊讶地发现，与具有修饰的糖的寡核苷酸的组合物相比，没有修饰的糖的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物从切割产物解离的速度更快并且提供显著增加的周转率。

[4592] 如本文详细讨论，除其他事项之外。本公开提供了一种手性控制的寡核苷酸组合物，这是指所述组合物含有多个至少一种类型的寡核苷酸。特定“类型”的每个寡核苷酸分子由关于以下的预选(例如预定)结构元件组成：(1)碱基序列；(2)主链键联样式；(3)主链手性中心样式；和(4)主链P修饰部分的样式。在一些实施方案中，欧提供的寡核苷酸组合物含有在单一合成过程中制备的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的组合物含有在单一寡核苷酸分子内具有多于一种手性构型的寡核苷酸(例如其中沿寡核苷酸的不同残基具有不同立体化学)；在一些类实施方案中，此类寡核苷酸可在单一合成过程中获得，而无需次级缀合步骤来产生具有一种以上手性构型的单个寡核苷酸分子。

[4593] 本文所提供的寡核苷酸组合物可以用作单链RNAi剂。此外，本文所提供的寡核苷酸组合物可出于研究和/或诊断目的用作试剂。本领域普通技术人员将容易地认识到本文中的本公开的内容不限于特定用途，而是可适用于其中需要使用合成寡核苷酸的任何情况。所提供的组合物尤其适用于多种治疗、诊断、农业和/或研究应用中。

[4594] 在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物包含包括一种或多种如本文详述的结构修饰的寡核苷酸和/或其残基。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物包含含有一个或多个修饰的核苷酸的寡核苷酸。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸组合物包含含有一种或多种包括但不限于以下的人工核酸或残基的寡核苷酸：肽核酸(PNA)、吗啉代寡核苷酸和锁定核酸(LNA)、糖基核酸(GNA)、苏糖核酸(TNA)、异核酸(XNA)、manitol核酸(MNA)、anitol核酸(ANA)和F-HNA及其任何组合。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含如在以下中所述的吗啉代：Braasch等2002 Biochem.41:4503-4510，或美国专利号5,698,685;5,166,315;5,185,444;或5,034,506。在一些实施方案中，所提供的寡核苷酸包含如在以下中所述的F-HNA：美国专利号8,088,904;8,440,803;或8,796,437;或者WO 2017/011276。各种修饰的核苷酸，包括描述于例如WO 2016/154096和WO 2016/141236中的修饰的糖。

[4595] 在任一实施方案中，本公开可用于基因表达的基于寡核苷酸的调节、免疫反应等。

因此，本公开的立体限定的寡核苷酸组合物，其包含预定类型的寡核苷酸(即，起始手性控制的以及任选的手性纯的)，可以代替常规的立体无规或手性不纯的对应物使用。在一些实施方案中，所提供的组合物表现出增强的预定作用和/或降低的非所要副作用。下文明确讨论本公开的生物学应用和临床/治疗应用的某些实施方案。

[4596] 各种给药方案可用于施用所提供的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中，施用多个相隔各种时间段的单位剂量。在一些实施方案中，给定组合物具有推荐的给药方案，其可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量，其各自彼此相隔时长相同的时间段；在一些实施方案中，给药方案包括多个剂量，并且各个剂量相隔至少两种不同时间段。在一些实施方案中，给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施方案中，给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施方案中，给药方案包括以第一给药量施用的第一剂量，接着是以一个或多个以与所述第一给药量不同的第二给药量施用的另外的剂量。在一些实施方案中，给药方案包括以第一给药量施用的第一剂量，接着是以一个或多个以与所述第一给药(或另一先前给药)量相同或不同的第二(或随后)给药量施用的另外的剂量。在一些实施方案中，给药方案包括施用至少一个单位剂量至少一天。在一些实施方案中，给药方案包括历经至少一天，并且有时超过一天的时间段施用一个以上剂量。在一些实施方案中，给药方案包括历经至少一周的时间段施用多个剂量。在一些实施方案中，所述时间段是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周或40周以上(例如约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或100周以上)。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续一周以上。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周或40周以上(例如约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或100周以上)。在一些实施方案中，给药方案包括每两周施用一个剂量，持续两周时间段以上。在一些实施方案中，给药方案包括每两周施用一个剂量，历经2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周或40周以上(例如约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或100周以上)的时间段。在一些实施方案中，给药方案包括每个月施用一个剂量，持续一个月。在一些实施方案中，给药方案包括每个月施用一个剂量，持续一个月以上。在一些实施方案中，给药方案包括每个月施用一个剂量，持续2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或12个月以上。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续约10周。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续约20周。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续约30周。在一些实施方案中，给药方案包括每周施用一个剂量，持续26周。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂根据与用于具有相同序列的手性未控制的(例如立体无规的)寡核苷酸组合物和/或具有相同序列的不同手性控制的寡核苷酸组合物的给药方案不同的给药方案进行施用。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是根据相较于具有相同序列的手性未控制的(例如立体无规的)寡核苷酸组合物的给药方案减量的给药方案进行施用，因为它在给定时间单位内达成较低的总暴露水平，涉及一个或多个较低的单位剂量，并且/或者在给定时间单位内包括较小数目的剂量。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂根据与具有相同序列的手性未受控制的(例如立体无

规的)寡核苷酸组合物相比延长更长的时间段的给药方案进行施用。不希望受理论的限制，申请人指出，在一些实施方案中，较短的给药方案和/或较长的各剂量之间的时间段，可能是由于手性控制的寡核苷酸组合物的稳定性、生物利用度和/或功效得到改善。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂与对应的手性未控制的寡核苷酸组合物相比，具有更长的给药方案。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂与对应的手性未控制的寡核苷酸组合物相比，在至少两个剂量之间的时间段较短。不希望受理论的限制，申请人指出，在一些实施方案中，较长的给药方案和/或较短的各剂量之间的时间段，可能是由于手性控制的寡核苷酸组合物的安全性得到改善。

[4597] 在一些实施方案中，由于其改善的递送(和其他性质)，所提供的组合物可以以较低的剂量和/或以较低的频率进行施用，以达成生物学效果，例如临床功效。

[4598] 单剂量可以含有各种量的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量可含有如由应用所需的合适的各种量的某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300mg或300mg以上(例如约350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000mg或1000mg以上)某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约1mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约5mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约10mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约15mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约20mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约50mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约100mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约150mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约200mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约250mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，单剂量含有约300mg某一类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸是以单剂量和/或以总剂量以低于手性未控制的寡核苷酸的量进行施用。在一些实施方案中，由于改善的功效，手性控制的寡核苷酸以单剂量和/或以总剂量以低于手性未控制的寡核苷酸的量进行施用。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸以单剂量和/或以总剂量以高于手性未控制的寡核苷酸的量进行施用。在一些实施方案中，由于改善的安全性，手性控制的寡核苷酸以单剂量和/或以总剂量以高于手性未控制的寡核苷酸的量进行施用。

[4599] 生物活性的寡核苷酸

[4600] 在一些实施方案中，本公开涵盖能够充当单链RNAi剂的寡核苷酸。

[4601] 在一些实施方案中，所提供的组合物包括一种或多种完全或部分互补于以下各物的链的寡核苷酸:结构基因、基因控制和/或终止区域、和/或自我复制系统，如病毒或质粒DNA。在一些实施方案中，所提供的组合物包括一种或多种是或充当以下的寡核苷酸:RNAi剂或其他RNA干扰试剂(RNAi剂或iRNA剂)、shRNA、反义寡核苷酸、自切割RNA、核糖酶、其片段和/或其变体(猪肉肽基转移酶23SrRNA、RNA酶P、I组和II组内含子、GIR1分支核糖酶、先导酶、发夹核糖酶、锤头核糖酶、HDV核糖酶、哺乳动物CPEB3核糖酶、VS核糖酶、glmS核糖酶、CoTC核糖酶等)、微小RNA、微小RNA模拟物、超级微小RNA、适体、反义微小RNA、微小RNA拮抗

剂、U1衔接头、成三链体寡核苷酸、RNA活化剂、长非编码RNA、短非编码RNA(例如piRNA)、免疫调节性寡核苷酸(猪肉免疫刺激性寡核苷酸、免疫抑制性寡核苷酸)、GNA、LNA、ENA、PNA、TNA、吗啉代寡核苷酸、G四链体(RNA和DNA)、抗病毒寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[4602] 在一些实施方案中,所提供的组合物包括一种或多种杂交(例如嵌合)的寡核苷酸。在本公开的背景下,术语“杂交物”广泛指代寡核苷酸的混合的结构元件。杂交寡核苷酸可指例如(1)在单一分子内具有混合类别的核苷酸(例如部分DNA和部分RNA)的寡核苷酸分子(例如DNA-RNA);(2)不同类别的核酸的互补对,使得DNA:RNA碱基配对发生在分子内或分子间;或两者;(3)具有两个或更多个种类的主链或核苷酸间键联的寡核苷酸。

[4603] 在一些实施方案中,所提供的组合物包括一种或多种在单一分子内包含一个以上类别的核酸残基的寡核苷酸。例如,在本文所述的任一实施方案中,寡核苷酸可包含DNA部分和RNA部分。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含未修饰的部分和修饰的部分。

[4604] 所提供的寡核苷酸组合物可包括含有例如如本文所述的多种修饰中的任一种的寡核苷酸。在一些实施方案中,例如根据预定用途来选择特定修饰。在一些实施方案中,需要的是修饰双链寡核苷酸(或单链寡核苷酸的双链部分)的一个或两个链。在一些实施方案中,两个链(或部分)包括不同修饰。在一些实施方案中,两个链包括相同修饰。本领域技术人员将了解由本公开的方法所能够达成的修饰程度和类型允许进行众多修饰排列。本文描述了此类修饰的实例,并且不旨在具有限制性。

[4605] 如本文所用,短语“反义链”是指基本上或100%与目标靶序列互补的寡核苷酸。短语“反义链”包括由两个单独链形成的两个寡核苷酸的反义区域,以及能够形成发夹或哑铃型结构的单分子寡核苷酸。关于诸如siRNA的双链RNAi剂,反义链是优先掺入RISC并且靶向RISC介导的RNA靶标的敲低的链。关于双链RNAi剂,术语“反义链”和“前导链”在本文中可互换使用;术语“有义链”或“过客链”在本文中可互换使用,是指不是反义链的链。

[4606] 短语“有义链”是指完全或部分与猪肉信使RNA或DNA序列的靶序列具有相同核苷序列的寡核苷酸。

[4607] “靶序列”是指其表达或活性待调节的任何核酸序列。靶核酸可以是DNA或RNA,诸如内源性DNA或RNA,病毒DNA或病毒RNA,或由基因、病毒、细菌、真菌、哺乳动物或植物编码的其他RNA。在一些实施方案中,靶序列与疾病或病症相关联。关于RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,靶序列一般是RNA靶序列。

[4608] “可特异性杂交”和“互补”是指核酸可通过传统沃森-克里克(Watson-Crick)类型或其他非传统类型与另一条核酸序列形成一个或多个氢键。关于本公开的核酸分子,核酸分子与其互补序列的结合自由能足以使核酸的相关功能发生,例如RNAi活性。核酸分子的结合自由能的测定是本领域众所周知的(参见例如,Turner等,1987,CSH Symp.Quant.Biol.LIT第123-133页;Frier等,1986,Proc.Nat.Acad.Sci.USA83:9373-9377;Turner等,1987,J.Am.Chem.Soc.109:3783-3785)

[4609] 互补百分比表示核酸分子中可与第二核酸序列形成氢键(例如沃森-克里克碱基配对)的连续残基的百分比(例如10个中的5、6、7、8、9、10个是50%、60%、70%、80%、90%和100%互补的)。“完全互补”或100%互补是指核酸序列的所有连续残基都将与第二核酸序列中的相同数目的连续残基进行氢键合。小于完全互补是指其中两个链的一些而非所有核苷单元可彼此进行氢键合的情况。“基本上互补”是指表现出90%或更大的互补的多核苷

酸链，不包括被选择为非互补的多核苷酸链的区域，诸如突出端。特异性结合需要足够互补程度以避免寡聚化合物与非靶序列在需要特异性结合的条件下(例如在体内测定或治疗性治疗的情况下的生理条件下，或在体外测定的情况下进行测定的条件下)进行非特异性结合。在一些实施方案中，非靶序列与对应靶序列有至少5个核苷酸不同。

[4610] 当用作治疗剂时，所提供的寡核苷酸作为药物组合物进行施用。在一些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的所提供的寡核苷酸或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的非活性成分，其选自药学上可接受的稀释剂、药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的载体。在一些实施方案中，药物组合物被配制来用于静脉内注射、口服施用、经颊施用、吸入、经鼻施用、表面施用、经眼施用或经耳施用。在其他实施方案中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬液、凝胶剂、胶体、分散液、混悬液、溶液、乳液、软膏剂、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[4611] 药物组合物

[4612] 当用作治疗剂时，本文所述的所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物是作为药物组合物进行施用。在一些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的所提供的寡核苷酸或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的非活性成分，其选自药学上可接受的稀释剂、药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的载体。在一些实施方案中，药物组合物被配制来用于静脉内注射、口服施用、经颊施用、吸入、经鼻施用、表面施用、经眼施用或经耳施用。在一些实施方案中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬液、凝胶剂、胶体、分散液、混悬液、溶液、乳液、软膏剂、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[4613] 在一些实施方案中，本公开提供一种药物组合物，其包含与药学上可接受的赋形剂混合的手性控制的寡核苷酸或其组合物。本领域技术人员将认识到药物组合物包括上述手性控制的寡核苷酸的药学上可接受的盐或其组合物。

[4614] 多种超分子纳米载体可用于递送核酸。示例性纳米载体包括但不限于脂质体、阳离子聚合物复合物和各种聚合物。核酸与各种聚阳离子的复合是用于细胞内递送的另一种方法；这包括使用PEG化聚阳离子、聚乙烯胺(PEI)复合物、阳离子嵌段共聚物和树枝状聚合物。包括PEI和聚酰氨基胺树枝状聚合物在内的若干阳离子纳米载体有助于从内体中释放内含物。其他方法包括使用聚合纳米颗粒、微球、脂质体、树枝状聚合物、可生物降解聚合物、缀合物、前药、无机胶体(诸如硫或铁)、抗体、植入物、可生物降解植入物、可生物降解微球、渗透控制植入物、脂质纳米颗粒、乳剂、油性溶液、水性溶液、可生物降解聚合物、聚(丙交酯-乙醇酸共聚物)、聚(乳酸)、液体储库、聚合物胶束、量子点和脂质复合物。在一些实施方案中，寡核苷酸与另一个分子缀合。

[4615] 除本文所述的示例性递送策略之外，其他核酸递送策略也是已知的。

[4616] 在治疗和/或诊断性应用中，本公开的化合物可被配制来用于多种施用模式，包括全身性和表面或局部施用。技术和制剂一般可见于Remington，The Science and Practice of Pharmacy，(第20版2000)中。

[4617] 所提供的寡核苷酸及其组合物在广泛剂量范围内有效。例如，在治疗成人时，每天约0.01至约1000mg、约0.5至约100mg、约1至约50mg和约5至约100mg的剂量是可使用的剂量的实例。精确剂量将取决于施用途径、施用化合物的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[4618] 药学上可接受的盐一般是本领域普通技术人员众所周知的，并且可例如包括但不限于乙酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰胺基苯肿酸盐、己基间苯二酚盐、海卓胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、杏仁酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(pamoate/embonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐。其他药学上可接受的盐可见于例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第20版2000)中。优选的药学上可接受的盐包括例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、顺丁烯二酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

[4619] 在一些实施方案中，所提供的单链RNAi剂配制成如以下中所述的药物组合物：美国申请号61/774759；2013年12月19日提交的61/918,175；61/918,927；61/918,182；61/918941；62/025224；62/046487；或国际申请号PCT/US04/042911；PCT/EP2010/070412；或PCT/IB2014/059503。

[4620] 根据所治疗的特定病状，此类药剂可被配制成液体或固体剂型，并且全身性或局部施用。药剂可例如以如为本领域技术人员所知的定时或持续低释放形式进行递送。用于配制和施用的技术可见于Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第20版2000)中。合适的途径可包括口服、经颊、通过吸入喷雾剂、舌下、经直肠、经皮、经阴道、经粘膜、经鼻或经肠施用；胃肠外递送，包括肌肉内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接室内、静脉内、关节内、胸骨内、滑膜内、肝内、病变内、颅内、腹膜内、鼻内或眼内注射或其他递送模式。

[4621] 对于注射，本公开的药剂可在水性溶液中(诸如在生理可相容缓冲液，诸如亨克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液中)进行配制和稀释。对于此类经粘膜施用，适合于待渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。此类渗透剂一般是本领域已知的。

[4622] 使用药学上可接受的惰性载体来将本文公开的用于实施本公开的化合物配制成适用于全身性施用的剂量在本公开的范围内。在适当选择载体和合适的制造规范下，可胃肠外施用，诸如通过静脉内注射，来施用本公开的组合物，特别是配制成溶液的那些组合物。

[4623] 使用本领域众所周知的药学上可接受的载体，可容易地将化合物配制成适用于口服施用的剂量。此类载体使得本公开的化合物能够被配制成供待治疗的受试者(例如患者)口服摄取的片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆、浆液、混悬液等。

[4624] 对于经鼻或吸入递送，本公开的药剂也可通过本领域技术人员已知的方法来配制，并且可例如包括但不限于溶解、稀释或分散诸如盐水、防腐剂(诸如苯甲醇)、吸收促进剂和氟碳化合物的物质的实例。

[4625] 在某些实施方案中，寡核苷酸和组合物被递送至CNS。在某些实施方案中，寡核苷酸和组合物被递送至脑脊液。在某些实施方案中，寡核苷酸和组合物被施用于脑实质。在某些实施方案中，寡核苷酸和组合物通过鞘内施用或脑室内施用递送至动物/受试者。本文所述的寡核苷酸和组合物在中枢神经系统内的广泛分布可通过实质内施用、鞘内施用或脑室

内施用来实现。

[4626] 在某些实施方案中，胃肠外施用是通过注射，例如通过注射器，泵等。在某些实施方案中，所述注射是大剂量注射。在某些实施方案中，将注射剂直接施用于组织，诸如纹状体、尾状体、皮质、海马体和小脑。

[4627] 在某些实施方案中，诸如通过大剂量注射来特异性地定位药剂的方法将中值有效浓度(EC50)降低了20、25、30、35、40、45或50倍。在某些实施方案中，反义化合物中的药剂如本文进一步描述。在一些实施方案中，所靶向的组织是脑组织。在一些实施方案中，所靶向的组织是纹状体组织。在某些实施方案中，需要降低EC50，因为它降低了在需要其的患者中达到药理学结果所需的剂量。

[4628] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸通过每月、每两个月、每90天、每3个月、每6个月、每年两次或每年一次注射或输注进行递送。

[4629] 适用于本公开的药物组合物包括其中含有有效量的活性成分以实现它的预定目的的组合物。确定有效量完全在本领域技术人员的能力范围内，尤其鉴于本文提供的详细公开内容。

[4630] 除活性成分之外，这些药物组合物可含有有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的合适的药学上可接受的载体，包括赋形剂和助剂。被配制来供口服施用的制品可呈片剂、糖衣片、胶囊或溶液形式。

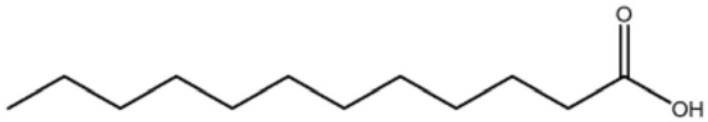
[4631] 供口服使用的药物制品可通过以下来获得：组合活性化合物与固体赋形剂，任选地研磨所得混合物，以及如果需要在添加合适的助剂之后加工颗粒的混合物，以获得片剂或糖衣片核心。合适的赋形剂特别是填充剂，诸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制品，例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP：聚维酮)。如果需要，可添加崩解剂，诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸或其盐(诸如藻酸钠)。

[4632] 糖锭剂核设置有合适的包衣。出于这个目的，可使用浓缩的糖溶液，其可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可添加至片剂或糖衣片包衣中以鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

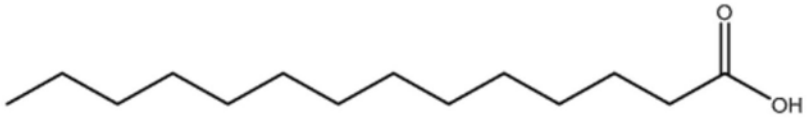
[4633] 可口服使用的药物制品包括由明胶制成的推入-配合型胶囊以及由明胶和塑化剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软质密封胶囊。所述推入-配合型胶囊可以含有与填充剂(诸如乳糖)、粘合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软质胶囊中，活性化合物可溶解或混悬在合适的液体，诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG)中。此外，可以添加稳定剂。

[4634] 组合物可以通过将活性化合物与脂质组合而获得。在一些实施方案中，所述脂质与活性化合物缀合。在一些实施方案中，所述脂质不与活性化合物缀合。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{40}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，所述脂质选自由以下组成的组：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。在一些实施方案中，脂质具有以下任一个的结构：

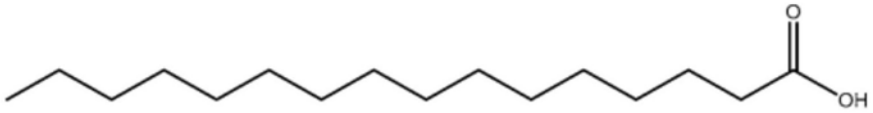
[4635]



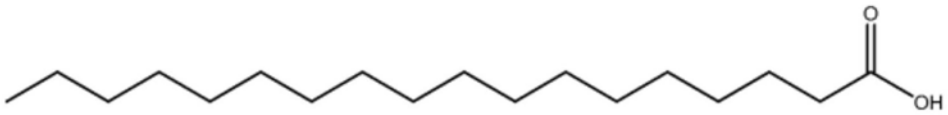
月桂酸



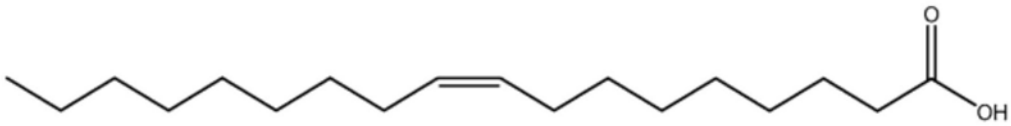
肉豆蔻酸



棕榈酸

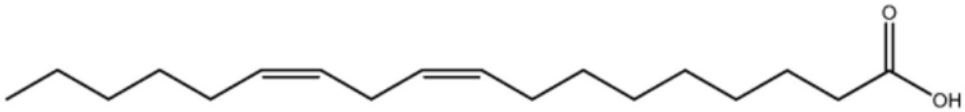


硬脂酸

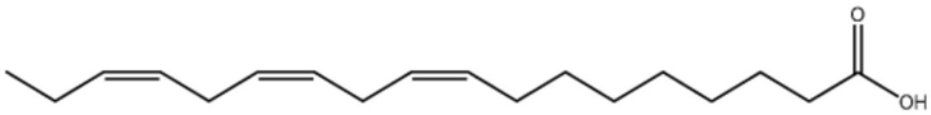


油酸

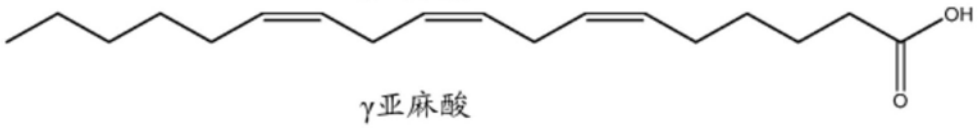
[4636]



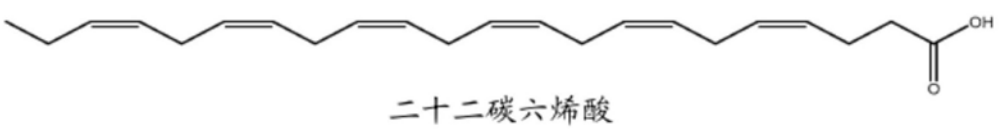
亚油酸



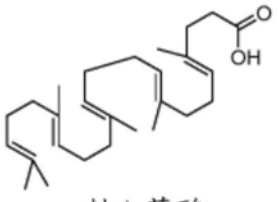
α亚麻酸



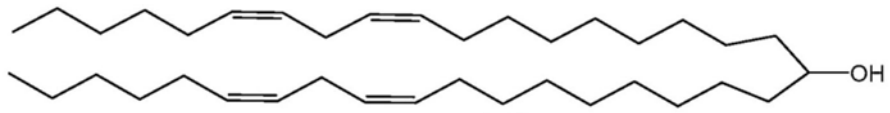
γ亚麻酸



二十二碳六烯酸



喇叭藻酸

[4637] 

二亚油醇

[4638] 在一些实施方案中，活性化合物是本文所述的任何寡核苷酸或其他核酸。在一些实施方案中，活性化合物是包含表1A中列出的任何核酸的任何序列或由其组成的序列的核酸。在一些实施方案中，组合物包含脂质和活性化合物，并且还包含选自以下的另一种组分：另一种脂质和靶向化合物或部分。在一些实施方案中，脂质包括但不限于：氨基脂质；两亲性脂质；阴离子脂质；载脂蛋白；阳离子脂质；低分子量阳离子脂质；阳离子脂质诸如CLinDMA和DLinDMA；可电离的阳离子脂质；伪装组分；辅助脂质；脂肽；中性脂质；中性两性离子脂质；疏水性小分子；疏水性维生素；PEG-脂质；用一种或多种亲水性聚合物修饰的不带电荷的脂质；磷脂；磷脂，诸如1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺；隐形脂质；固醇；胆固醇；和靶向脂质；以及本文所述或本领域报道的任何其他脂质。在一些实施方案中，组合物包含脂质和能够介导另一种脂质的至少一种功能的另一种脂质的一部分。在一些实施方案中，靶向化合物或部分能够将化合物(例如，包含脂质和活性化合物的组合物)靶向特定的细胞或组织或者细胞或组织的子集。在一些实施方案中，靶向部分被设计成利用特定靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分的细胞或组织特异性表达；在一些实施方案中，靶向部分是将组合物靶向细胞或组织和/或与靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分结合的配体(例如，小分子、抗体、肽、蛋白质、碳水化合物、适体等)。

[4639] 用于制备用于递送活性化合物的组合物的某些示例性脂质允许(例如，不阻止或干扰)活性化合物的功能。非限制性示例性脂质包括：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。

[4640] 如本公开中所述，脂质缀合，诸如与脂肪酸的缀合，可以改善寡核苷酸的一种或多种性质。

[4641] 在一些实施方案中，用于递送活性化合物的组合物能够根据需要将活性化合物靶向特定的细胞或组织。在一些实施方案中，用于递送活性化合物的组合物能够将活性化合物靶向肌肉细胞或组织。在一些实施方案中，本公开涉及与活性化合物的递送有关的组合物和方法，其中所述组合物包含活性化合物脂质。在肌肉细胞或组织的各种实施方案中，脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。所用的示例性脂质包括硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA、喇叭藻酸和二亚油酸。在这些表中，“TBD”表示特定组合物对于递送是有效的，但是数值结果超出标准范围，并且因此最终结果仍有待确定；然而，表中标为“TBD”的组合物在递送活性化合物时是有效的。

[4642] 包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至腓肠肌组织：硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至心肌组织：硬脂酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至四头肌组织：硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至腓肠肌组织：硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA

或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至心肌组织：硬脂酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下任一种的组合物能够将活性化合物递送至腓肠肌组织：二亚油酸、硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[4643] 因此：包含脂质和活性化合物的组合物能够将活性化合物递送至肝外细胞和组织，例如肌肉细胞和组织，所述脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。

[4644] 根据待治疗或预防的特定病状或疾病状态，通常被施用来治疗或预防所述病状的其他治疗剂可与本公开的寡核苷酸一起施用。例如，化学治疗剂或其他抗增殖剂可与本公开的寡核苷酸组合来治疗增殖性疾病和癌症。已知的化学治疗剂的实例包括但不限于阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、拓扑替康、泰素、干扰素和铂衍生物。

[4645] 示例性用途

[4646] 在一些实施方案中，本公开涵盖包含脂质和寡核苷酸或单链RNAi剂的组合物的用途。在一些实施方案中，本公开提供了用于将寡核苷酸或单链RNAi剂递送至靶标位置的方法，其包括施用所提供的组合物。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到细胞中。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到肌肉细胞中。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到组织内的细胞中。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到器官内的细胞中。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到受试者体内的细胞中，包括向受试者施用所提供的组合物。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到细胞质中。在一些实施方案中，所提供的方法将寡核苷酸或单链RNAi剂递送到细胞核中。

[4647] 在一些实施方案中，本公开涉及与将寡核苷酸或单链RNAi剂递送至细胞或组织或者哺乳动物(例如，人类受试者)体内的细胞或组织有关的方法，所述方法涉及包含生物剂和脂质的组合物的用途。选自以下的任一种或多种附加的组分：多核苷酸、染料、嵌合剂(例如吖啶)、交联剂(例如补骨脂素或丝裂霉素C)、卟啉(例如TPPC4、texaphyrin或Sapphyrin)、多环芳烃(例如吩嗪或二氢吩嗪)、人工核酸内切酶、螯合剂、EDTA、烷基化剂、磷酸酯、氨基、巯基、PEG(例如PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚氨基、烷基、取代的烷基、放射性标记的标志物、酶、半抗原(例如生物素)、运输/吸收促进剂(例如阿司匹林、维生素E或叶酸)、合成核糖核酸酶、蛋白质(例如糖蛋白)或肽(例如对共配体具有特异性亲和力的分子)或抗体(例如抗体)、激素、激素受体、非肽物质、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。在一些实施方案中，本公开涉及与包含寡核苷酸或单链RNAi剂以及脂质的组合物有关的组合物或方法，所述脂质包含C_{10}-C_{60}直链饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，本公开涉及与包含寡核苷酸或单链RNAi剂以及脂质的组合物有关的组合物或方法，所述脂质包含任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代的C_{10}-C_{60}直链饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，本公开提供了手性控制的寡核苷酸组合物和选自由以下组成的组的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸，其中所述组合物适合于将寡核苷酸递送至肌肉细胞或组织或者哺乳动物(例如人类受试者)体内的肌肉细胞或组织。在一些实施方

案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是包含一个或多个手性核苷酸间键联的寡核苷酸，并且所提供的组合物是寡核苷酸或单链RNAi剂。在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是包含一个或多个手性核苷酸间键联的寡核苷酸，并且所提供的组合物是寡核苷酸的非手性控制的寡核苷酸组合物。

[4648] 在一些实施方案中，本公开涉及将寡核苷酸或单链RNAi剂递送至细胞或组织的方法，其中所述方法包括以下步骤：提供包含寡核苷酸或单链RNAi剂和脂质的组合物；以及使细胞或组织与组合物接触；在一些实施方案中，本公开涉及向受试者施用寡核苷酸或单链RNAi剂的方法，其中所述方法包括以下步骤：提供包含寡核苷酸或单链RNAi剂和脂质的组合物；以及向受试者施用组合物。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中，脂质包含C_{10}-C_{60}直链的饱和或部分不饱和的脂族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂族基团取代。在一些实施方案中，所述脂质选自由以下组成的组：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酸。

[4649] 在一些实施方案中，寡核苷酸或单链RNAi剂是寡核苷酸，其序列是或包含与细胞核酸中的所靶向的元件基本上互补的元件。在一些实施方案中，所靶向的元件是或包括与肌肉疾病、病症或病状相关联的序列元件。在一些实施方案中，肌肉疾病、病症或病状是DMD。在一些实施方案中，细胞核酸是或包含转录物。在一些实施方案中，细胞核酸是或包含初级转录物。在一些实施方案中，细胞核酸是或包含基因组核酸。本公开涵盖以下认识：某些脂质和其他化合物可用于将单链RNAi剂递送至例如哺乳动物或人类受试者体内的细胞和组织。用于递送此类药剂的许多技术可能无法靶向所需的细胞或组织。

[4650] 将单链RNAi剂递送至肝外组织仍然困难。Juliano报道，尽管在临床水平上取得了进步，但体内寡核苷酸的有效递送仍然是一项重大挑战，特别是在肝外部位。Juliano 2016 Nucl.Acids Res.Doi:10.1093/nar/gkw236。Lou也报道，向肝脏以外的器官递送RNAi剂仍然是使用所述技术治疗多种疾病的最大障碍。Lou 2014 SciBX 7(48);doi:10.1038/scibx.2014.1394。

[4651] 本公开涵盖某些令人惊讶的发现，包括某些脂质和其他化合物在向特定细胞和组织(包括肝外的细胞和组织，作为非限制性实例包括肌肉细胞和组织)递送单链RNAi剂(包括寡核苷酸)方面特别有效。

[4652] 在一些实施方案中，所提供的组合物改变单链RNA干扰系统，使得抑制不需要的靶标和/或生物学功能。在一些实施方案中，在此类情况下，所提供的组合物还可在杂交后诱导转录物的切割。

[4653] 在一些实施方案中，所提供的组合物改变了单链RNA干扰系统，使得增强所需的靶标和/或生物学功能。在一些实施方案中，所提供的组合物通过掺入化学修饰、立体化学和/或其组合，有效地抑制或防止接触后靶转录物的切割。

[4654] 在一些实施方案中，多个寡核苷酸的每个寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分和/或修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含两个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含三个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含四个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含五个或更多

个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含十个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约15个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约20个或更多个修饰的糖部分。在一些实施方案中，多个寡核苷酸中的每个寡核苷酸包含约25个或更多个修饰的糖部分。

[4655] 立体纯的APOC3 ASO使用能够精确控制立体化学的专有技术生成。在体外和体内测试了立体无规和立体纯的APOC3 ASO。使用Hep3B人肝细胞测量APOC3 ASO的体外效能。使用携带人APOC3转基因的小鼠测量与GalNAc缀合的APOC3 ASO的体内活性。小鼠皮下给药APOC3 ASO，并通过qPCR测量肝脏APOC3 mRNA水平，并通过ELISA测量血清hApoC-III蛋白水平。通过杂交ELISA测量ASO肝脏暴露。

[4656] 结果：

[4657] 立体纯和立体无规的ASO的体外效能相似。在人APOC3转基因小鼠中治疗一周后，立体无规和立体纯的与GalNAc缀合的APOC3ASO均在体内表现出了血清hApoC-III的＞90％的敲低。然而，与立体无规ASO相比，使用立体纯的ASO的治疗的作用持续时间延长4周。在人APOC3转基因小鼠中对这些ASO的剂量反应研究示出了所有三种ASO的剂量-反应关系。在1mg/kg剂量下，立体纯的ASO的活性显著大于立体无规的ASO。在此剂量下，立体无规的ASO示出肝脏mRNA降低约45％并且血清hApoC-III蛋白降低70％，而立体纯的ASO示出mRNA降低75％并且血清hApoC-III蛋白降低90％。ASO肝脏暴露示出了立体无规和立体纯的ASO的PK/PD相关性。此外，立体纯的ASO的肝脏暴露比立体无规的ASO最多高4.5倍

[4658] 生成了立体纯的APOC3 ASO，其中精确控制了硫代磷酸酯主链的立体化学。在体外和体内测试了立体无规和立体纯的APOC3 ASO。使用Hep3B人肝细胞测量APOC3 ASO的体外效能。结果表明，通过立体纯的设计原则优化的立体纯的ASO具有与化学匹配的立体无规的ASO相似的体外效能。使用携带人APOC3(hAPOC3)转基因的小鼠测量与GalNAc缀合的APOC3 ASO的体内活性。小鼠皮下给药APOC3 ASO，并通过qPCR测量肝脏APOC3 mRNA水平，并通过ELISA测量血清hApoC-III蛋白水平。通过杂交ELISA测量ASO肝脏暴露。在人APOC3转基因小鼠中治疗一周后，立体纯和立体无规的与GalNAc缀合的APOC3 ASO均在体内表现出了血清hApoC-III的＞90％的敲低。然而，与立体无规的ASO相比，使用优化的立体纯的ASO的治疗的作用持续时间延长4周。在人APOC3转基因小鼠中对这些ASO的剂量-反应研究示出了所有三种ASO的剂量-依赖性关系。在1mg/kg剂量下，立体纯的ASO的活性显著大于立体无规的ASO。在此剂量下，立体无规的ASO示出肝脏mRNA降低约45％并且血清hApoC-III蛋白降低70％，而立体纯的ASO示出mRNA降低75％并且血清hApoC-III蛋白降低90％。ASO肝脏暴露示出了立体无规和立体纯的ASO的PK/PD相关性。此外，立体纯的ASO的肝脏暴露比立体无规的ASO最多高4.5倍。

[4659] 这些研究结果表明，立体化学的控制增加了APOC3 ASO的持续时间和效能，从而潜在地增强了ASO在临床上靶向APOC3的药理学性质。

[4660] 寡核苷酸治疗剂需要以足够的量到达目的组织以调节其特异性基因靶标。借助Wave专有化学平台，所述平台可精确设计和控制寡核苷酸的立体化学，我们评价了手性如何影响反义寡核苷酸(ASO)的性质谱，其范围包括RNA酶H活性、稳定性、免疫活化和组织分布。在由裸剥(即，无转染剂的细胞自由摄取)介导的相关人类细胞模型中使用表型分析，我

们筛选了具有靶标调节作用的立体纯的ASO化合物。通过优化化学和立体化学控制,我们能够改善ASO的体外效能和功效。然后在表达人类基因靶标的适当动物模型中评价这些先导分子。从靶向肝细胞中的APOC3的发现程序获得数据。越来越多的证据表明,根据裸剥测定条件选择的立体纯的ASO在体内的靶向功效也更好,并且这种方法可以提供更严格的临床候选药物的发现筛选条件。

[4661] 示例性实施方案

[4662] 本公开尤其提供了以下示例性实施方案:

[4663] 1.一种包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸是单链RNAi剂,其中所述单链RNAi剂与靶RNA序列互补或基本上互补,

[4664] 具有约15至约49个核苷酸的长度,并且

[4665] 能够指导靶标特异性RNA干扰,

[4666] 其中所述单链RNAi剂包含至少一个非天然碱基、糖和/或核苷酸间键联。

[4667] 2.如实施方案1所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有15至49个核苷酸的长度。

[4668] 3.如实施方案1所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有17至25个核苷酸的长度。

[4669] 4.如实施方案1所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有19至23个核苷酸的长度。

[4670] 5.一种包含单链寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸包含:

[4671] a)连续核苷酸的元件,所述核苷酸各自独立地包含2′-取代基。

[4672] 6.如实施方案5所述的组合物,其中所述单链寡核苷酸具有15至49个核苷酸的长度。

[4673] 7.如实施方案5所述的组合物,其中所述单链寡核苷酸具有17至25个核苷酸的长度。

[4674] 8.如实施方案5所述的组合物,其中所述单链寡核苷酸具有19至23个核苷酸的长度。

[4675] 9.一种手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述寡核苷酸类型的特征在于:

[4676] a)共同的碱基序列和长度,其中所述碱基序列与靶基因互补;

[4677] b)共同的主链键联样式;

[4678] c)共同的主链手性中心样式;

[4679] 所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言,所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

[4680] 其中所述寡核苷酸包含连续核苷酸的元件,所述核苷酸各自独立地包含2′-取代基。

[4681] 10.一种手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述寡核苷酸类型的特征在于:

[4682] a)共同的碱基序列和长度;

[4683] b)共同的主链键联样式;

[4684] c)共同的主链手性中心样式;

[4685] 所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言,所述组合物富含属于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

[4686] 其中所述寡核苷酸与靶RNA序列互补或基本上互补；

[4687] 具有约15至约49个核苷酸的长度;并且

[4688] 能够指导靶标特异性RNA干扰。

[4689] 11.如实施方案10所述的组合物,其中所述寡核苷酸具有15至49个核苷酸的长度。

[4690] 12.如实施方案10所述的组合物,其中所述寡核苷酸具有17至25个核苷酸的长度。

[4691] 13.如实施方案10所述的组合物,其中所述寡核苷酸具有19至23个核苷酸的长度。

[4692] 14.一种包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸是单链RNAi剂,

[4693] 其中所述单链RNAi剂与靶RNA序列互补或基本上互补,

[4694] 具有约15至约49个核苷酸的长度,

[4695] 其中所述长度包括具有abababababab的2′-修饰样式的至少约10个连续核苷酸的跨度,其中a表示2′-修饰的第一类型,并且b表示2′-修饰的第二类型,其中每个第一类型可以相同或不同,并且每个第二类型可以相同或不同,并且每个第一类型与每个第二类型都不同,

[4696] 并且其中所述单链RNAi剂能够指导靶标特异性RNA干扰。

[4697] 15.如实施方案14所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有15至49个核苷酸的长度。

[4698] 16.如实施方案14所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有17至25个核苷酸的长度。

[4699] 17.如实施方案14所述的组合物,其中所述单链RNAi剂具有19至23个核苷酸的长度。

[4700] 18.如实施方案14至17中任一项所述的组合物,其中所述长度包括具有abababababab的2′修饰样式的至少约12个连续核苷酸的跨度,其中a表示2′-修饰的第一类型,并且b表示2′-修饰的第二类型,其中每个第一类型可以相同或不同,并且每个第二类型可以相同或不同,并且每个第一类型与每个第二类型都不同。

[4701] 19.如实施方案14至18中任一项所述的组合物,其中所述长度包括具有abababababababab的2′修饰样式的至少约14个连续核苷酸的跨度,其中a表示2′-修饰的第一类型,并且b表示2′-修饰的第二类型,其中每个第一类型可以相同或不同,并且每个第二类型可以相同或不同,并且每个第一类型与每个第二类型都不同。

[4702] 20.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个核苷酸间键联,其中所述键联磷呈Sp构型。

[4703] 21.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个核苷酸间键联,其中所述键联磷呈Rp构型。

[4704] 22.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯。

[4705] 23.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Sp构型的硫代磷酸酯。

[4706] 24.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Rp构型的硫代磷酸酯。

[4707] 25.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中包含来自所述寡核苷酸的5′-末

端的任选取代的嘧啶核碱基的所述第一核苷酸包含手性核苷酸间键联，其将所述第一核苷酸与下一核苷酸连接。

[4708] 26.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中包含来自所述寡核苷酸的5′-末端的嘧啶核碱基的所述第一核苷酸包含Sp手性核苷酸间键联，其将所述第一核苷酸与下一核苷酸连接。

[4709] 27.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中包含来自所述寡核苷酸的5′-末端的嘧啶核碱基的所述第一核苷酸包含Rp手性核苷酸间键联，其将所述第一核苷酸与下一核苷酸连接。

[4710] 28.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中包含来自所述寡核苷酸的5′-末端的嘧啶核碱基的所述第一核苷酸包含硫代磷酸酯，其将所述第一核苷酸与下一核苷酸连接。如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述下一核苷包含嘧啶核碱基。

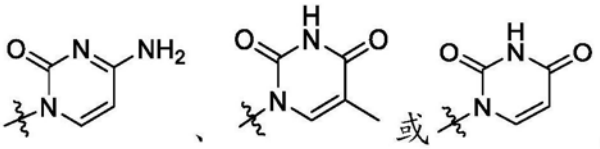
[4711] 29.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个紧靠包含嘧啶核碱基的核苷酸的5′的手性核苷酸间键联。

[4712] 30.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个紧靠包含嘧啶核碱基的核苷酸的5′的Sp手性核苷酸间键联。

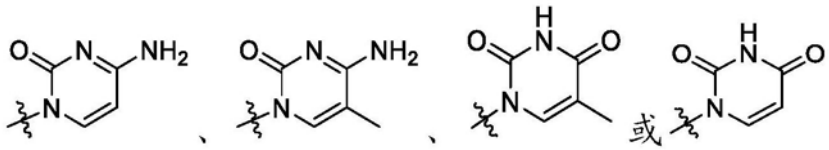
[4713] 31.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个紧靠包含嘧啶核碱基的核苷酸的5′的Rp手性核苷酸间键联。

[4714] 32.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个紧靠包含嘧啶核碱基的核苷酸的5′的硫代磷酸酯。

[4715] 33.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基是任选取代的



[4716] 34.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基是



[4717] 35.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[4718] 36.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′核苷酸间键联是包含Sp键联磷的核苷酸间键联。

[4719] 37.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′核苷酸间键联是包含Rp键联磷的核苷酸间键联。

[4720] 38.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述5′核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[4721] 39.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的3′核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的3′核苷酸间键联是包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4722] 40.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的3′核苷酸间键联是包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4723] 41.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的3′核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[4724] 42.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LS_LS_LS_L$,其中S_L各自独立地表示包含呈S构型的手性中心的手性核苷酸间键联。

[4725] 43.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LS_LS_LS_LS_L$。

[4726] 44.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LS_LS_LS_LS_LS_L$。

[4727] 45.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LS_LS_LS_LS_LS_LS_L$。

[4728] 46.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LA_LS_LA_L$,其中A_L各自独立地表示非手性核苷酸间键联。

[4729] 47.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LA_LS_LA_LS_L$。

[4730] 48.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LA_LS_LA_LS_LS_LS_L$。

[4731] 49.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LS_LS_LA_LS_LA_LS_LS_LS_LS_L$。

[4732] 50.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$A_LS_LA_LS_LA_L$。

[4733] 51.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LA_LS_LA_LS_LA_L$。

[4734] 52.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LA_LS_LA_LS_LA_LS_LA_L$。

[4735] 53.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$A_LS_LS_LS_LA_L$。

[4736] 54.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LA_LS_LS_LS_LA_L$。

[4737] 55.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$A_LS_LS_LS_LA_LS_L$。

[4738] 56.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$S_LS_LA_LS_LS_LS_LA_LS_LS_L$。

[4739] 57.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括R_L,其中R_L各自独立地表示包含呈R构型的手性中心的手性核苷酸间键联。

[4740] 58.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括$R_LR_LR_L$,其中R_L各自独立地表示包含呈R构型的手性中心的手性核苷酸间键联。

[4741] 59.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括

SpSpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4742] 60.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4743] 61.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4744] 62.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSpSpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4745] 63.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSpSpSpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4746] 64.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括Sp0Sp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4747] 65.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括Sp0Sp0Sp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4748] 66.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSp0Sp0SpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括SpSpSpSp0Sp0SpSpSpSp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4749] 67.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括0Sp0Sp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4750] 68.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括Sp0Sp0Sp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4751] 69.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括Sp0Sp0Sp0Sp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4752] 70.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括0SpSpSp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4753] 71.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括Sp0SpSpSp0，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4754] 72.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括0SpSpSp0Sp，其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联，并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4755] 73.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述主链手性中心样式包括

SpSp0SpSpSp0SpSp,其中Sp各自独立地表示包含Sp键联磷的手性核苷酸间键联,并且0表示天然磷酸二酯键联。

[4756] 74.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括Rp,其中Rp各自独立地表示包含Rp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4757] 75.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述主链手性中心样式包括RpRpRp,其中Rp各自独立地表示包含Rp键联磷的手性核苷酸间键联。

[4758] 76.如实施方案59-75中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。

[4759] 77.一种包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元的元件,其中所述元件的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4760] 78.一种包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多个寡核苷酸共享:

[4761] 1)共同的碱基序列;

[4762] 2)共同的主链键联样式;

[4763] 3)共同的独立地在一个或多个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处的立体化学;

[4764] 所述组合物是手性控制的,因为所述组合物中的所述第一多个寡核苷酸的水平是预定的。

[4765] 79.如实施方案78所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元的元件,其中所述元件的10%-100%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4766] 80.如实施方案78所述的组合物,其中预定水平是所述组合物中全部寡核苷酸的1%-100%的百分比。

[4767] 81.如实施方案78-79中任一项所述的组合物,其中预定水平是所述组合物中共享共同的碱基序列的全部寡核苷酸的1%-100%的百分比。

[4768] 82.如实施方案78-80中任一项所述的组合物,其中预定水平是所述组合物中共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸的1%-100%的百分比。

[4769] 83.如实施方案78-82中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少1%。

[4770] 84.如实施方案78-82中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少5%。

[4771] 85.如实施方案78-82中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少10%。

[4772] 86.如实施方案78-82中任一项所述的组合物,其中所述百分比为$(90\%)^n$-100%,其中n为手性控制的核苷酸间键联的数目。

[4773] 87.如实施方案78-86中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少$(91\%)^n$、$(92\%)^n$、$(93\%)^n$、$(94\%)^n$、$(95\%)^n$、$(96\%)^n$、$(97\%)^n$、$(98\%)^n$或$(99\%)^n$。

[4774] 88.如实施方案78-86中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少$(92\%)^n$。

[4775] 89.如实施方案78-86中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少$(95\%)^n$。

[4776] 90.如实施方案78-86中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少$(97\%)^n$。

[4777] 91.如实施方案78-86中任一项所述的组合物,其中所述百分比为至少$(98\%)^n$。

[4778] 92.如实施方案86-91中任一项所述的组合物,其中n为至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。

[4779] 93.如实施方案92所述的组合物，其中n不大于25、30、40或50。

[4780] 94.如实施方案92或93所述的组合物，其中n为至少5。

[4781] 95.如实施方案92或93所述的组合物，其中n为至少10。

[4782] 96.如实施方案92或93所述的组合物，其中n为至少15。

[4783] 97.如实施方案92或93所述的组合物，其中n为至少18。

[4784] 98.如实施方案87-97中任一项所述的组合物，其中每个所述手性控制的核苷酸间键联的非对映体纯度的乘积用作所述水平，其中每个手性控制的核苷酸间键联的非对映体纯度由二聚体的非对映体纯度表示，所述二聚体包含相同的核苷酸间键联以及侧接所述核苷酸间键联的5′-和3′-核苷并且按照与寡核苷酸可比的方法制备，所述可比方法包括相同的寡核苷酸制备循环，所述循环包括关于寡核苷酸中的手性控制的核苷酸间键联与二聚体相同的试剂和反应条件。

[4785] 99.如实施方案78-98中任一项所述的组合物，所述组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％。

[4786] 100.如实施方案78-99中任一项所述的组合物，所述组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少90％。

[4787] 101.如实施方案78-99中任一项所述的组合物，所述组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％。

[4788] 102.如实施方案78-101中任一项所述的组合物，所述组合物中的共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰样式、共同的糖修饰样式和/或共同的修饰的核苷酸间键联样式的全部寡核苷酸是组合物中的全部寡核苷酸的至少90％。

[4789] 103.一种手性控制的寡核苷酸组合物，其包含具有以下的寡核苷酸：

[4790] a)共同的碱基序列和长度；

[4791] b)共同的主链键联样式，其包括至少一个包含手性键联磷的手性核苷酸间键联；

[4792] 所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同的共同碱基序列和长度以及相同的共同主链键联样式的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言，所述组合物富含具有以下的寡核苷酸：a)共同的碱基序列和长度，b)共同的主链键联样式；和c)在至少一个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)的手性键联磷处的选自Rp和Sp的特定立体化学构型；

[4793] 其中所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元的元件，其中所述元件的至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4794] 104.如实施方案77-103中任一项所述的组合物，其中所述元件的至少55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4795] 105.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4796] 106.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4797] 107.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4798] 108.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4799] 109.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少80%、85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4800] 110.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少85%、90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4801] 111.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少90%或95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4802] 112.如实施方案77-103中任一项所述的组合物,其中所述元件的至少95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[4803] 113.一种手性控制的寡核苷酸组合物,其包含具有以下的寡核苷酸:

[4804] a)共同的碱基序列和长度;

[4805] b)共同的主链键联样式,其包括至少一个包含手性键联磷的手性核苷酸间键联;

[4806] 所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和长度以及相同的共同主链键联样式的寡核苷酸的基本上外消旋的制品而言,所述组合物富含具有以下的寡核苷酸:a)共同的碱基序列和长度,b)共同的主链键联样式;和c)在至少一个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)的手性键联磷处的选自Rp和Sp的特定立体化学构型;

[4807] 其中所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元的元件,所述核苷酸单元各自独立地包含2′-取代基。

[4808] 114.一种包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元的元件,其中所述元件的核苷酸单元各自独立地包含2′-取代。

[4809] 115.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4810] 116.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4811] 117.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4812] 118.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4813] 119.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4814] 120.如实施方案77-114中任一项所述的组合物,其中所述元件包含至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4815] 121.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4816] 122.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4817] 123.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4818] 124.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4819] 125.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4820] 126.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4821] 127.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4822] 128.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4823] 129.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少17、18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4824] 130.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少18、19、20或21个连续核苷酸单元。

[4825] 131.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少19、20或21个连续核苷酸单元。

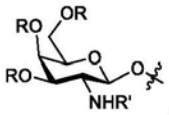
[4826] 132.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少20或21个连续核苷酸单元。

[4827] 133.如实施方案77-114中任一项所述的组合物，其中所述元件包含至少21个连续核苷酸单元。

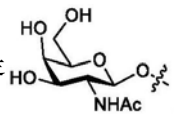
[4828] 134.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含碳水化合物部分。

[4829] 135.一种包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含碳水化合物部分，其任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接。

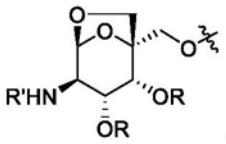
[4830] 136.如实施方案134-135中任一项所述的组合物，其中碳水化合物部分是R^{CD}。

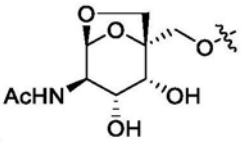
[4831] 137.如实施方案136所述的组合物，其中R^{CD}是任选取代的 

。

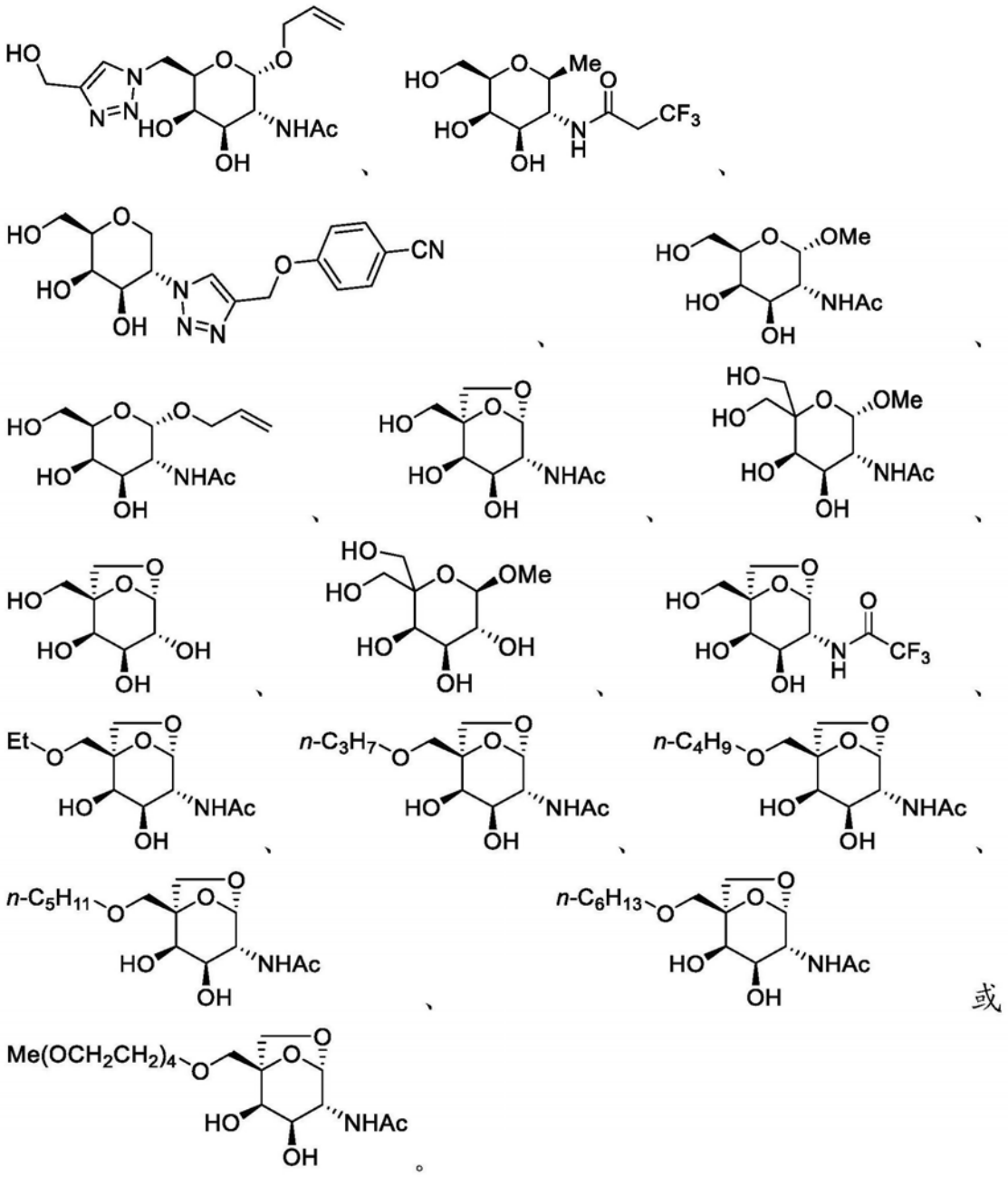
[4832] 138.如实施方案136所述的组合物，其中R^{CD}是 

。

[4833] 139.如实施方案136所述的组合物,其中R^{CD}是任选取代的  。

[4834] 140.如实施方案136所述的组合物,其中R^{CD}是  。

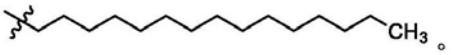
[4835] 141.如实施方案136所述的组合物,其中R^{CD}具有这样的结构使得R^{CD}-H为

[4836] 

[4837] 142.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含脂质部分。

[4838] 143.一种包含寡核苷酸的组合物,其中所述寡核苷酸包含脂质部分,其任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接。

[4839] 144.如实施方案142或143所述的组合物，其中脂质部分是R^{LD}。

[4840] 145.如实施方案144所述的组合物，其中R^{LD}是  。

[4841] 146.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含靶向部分。

[4842] 147.一种包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含靶向部分，其任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接。

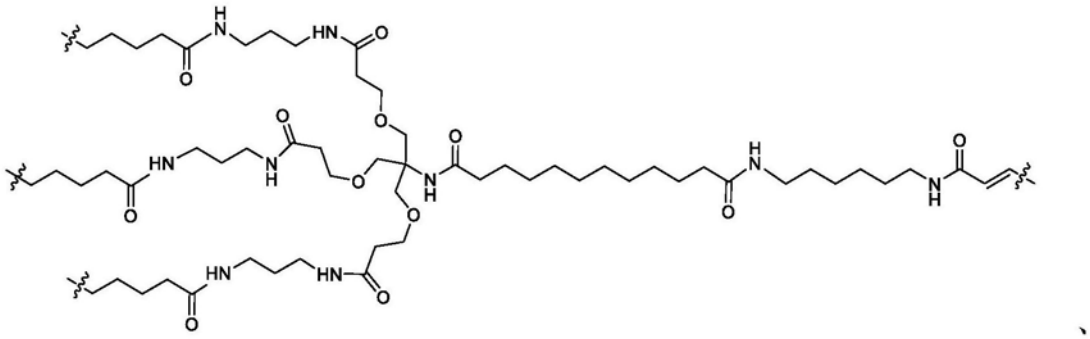
[4843] 148.如实施方案142或143所述的组合物，其中所述靶向部分是R^{TD}。

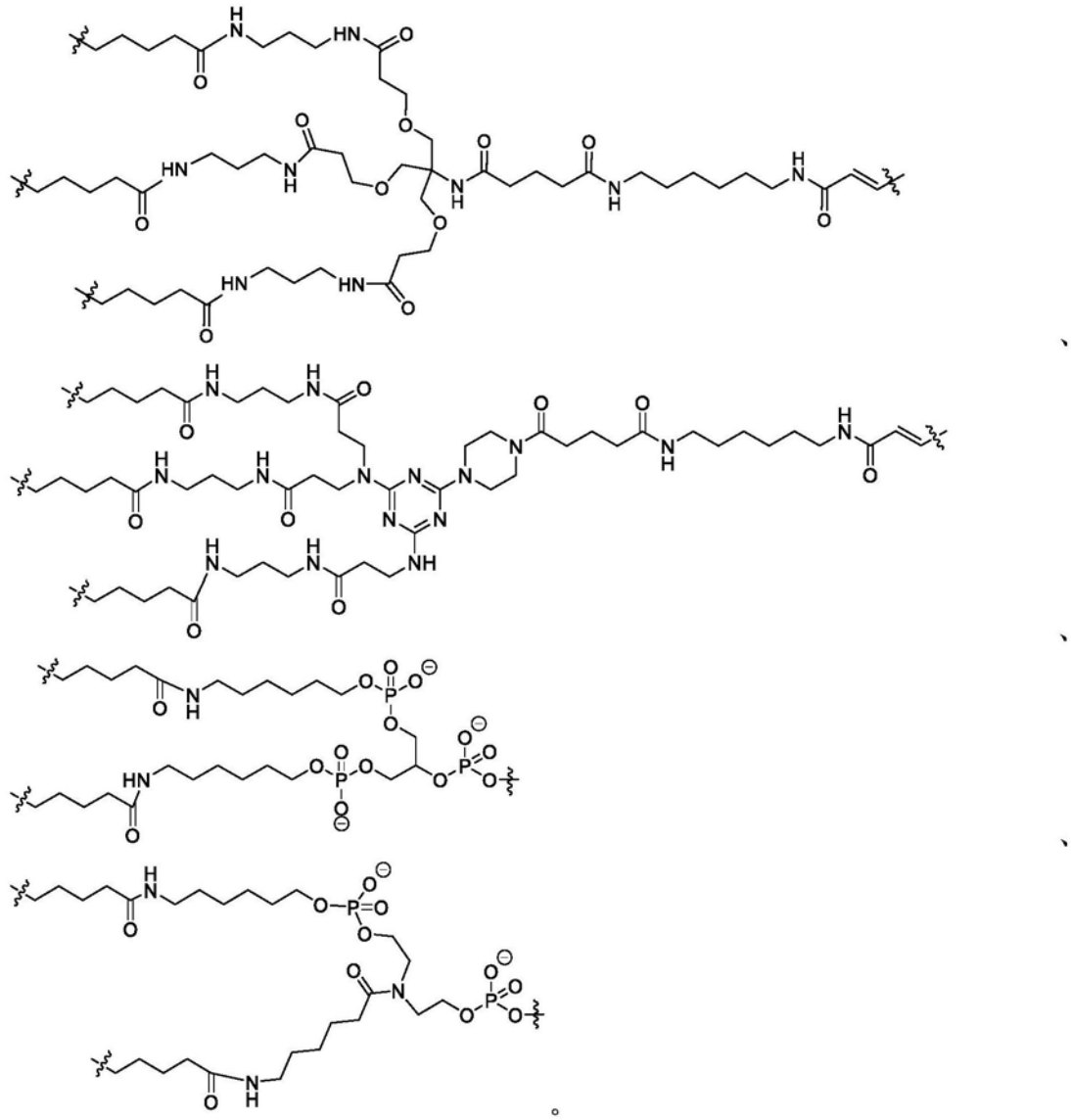
[4844] 149.如实施方案134-148中任一项所述的组合物，其中所述部分与核碱基T连接。

[4845] 150.如实施方案149所述的组合物，其中所述部分任选地与所述接头一起替代T的甲基。

[4846] 151.如实施方案134-149中任一项所述的组合物，其中所述部分通过接头进行连接。

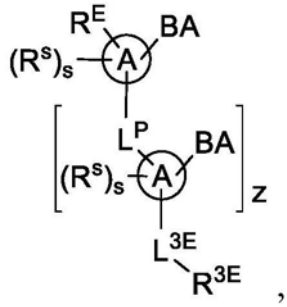
[4847] 152.如实施方案151所述的组合物，其中所述接头是L^{M}。

[4848] 153.如实施方案152所述的组合物，其中所述接头具有以下结构：  、、  。



[4849] 154.一种包含化合物的组合物,所述化合物是包含5′-末端基团R^E的寡核苷酸。

[4850] 155.一种化合物,其具有式O-I的结构:

[4851] 

O-I

[4852] 或其盐,其中:

[4853] R^E是5′-末端基团;

[4854] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个

杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

[4855] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[4856] s是0-20；

[4857] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[4858] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[4859] 环A各自独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[4860] L^P各自独立地是核苷酸间键联；

[4861] z是1-1000；

[4862] L^{3E}是-L-或-L-L-；

[4863] R^{3E}是-R′、-L-R′、-OR′或固体支撑体；

[4864] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

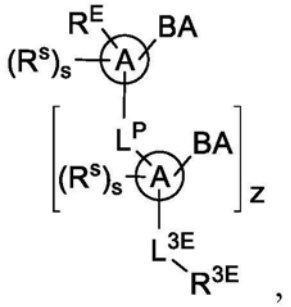
[4865] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

[4866] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[4867] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[4868] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

[4869] 156.一种化合物，其具有式0-I的结构：

[4870] 

O-I

[4871] 或其盐，其中：

[4872] R^E是5′-末端基团；

[4873] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

[4874] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

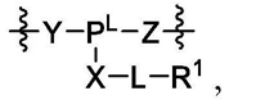
[4875] s是0-20；

[4876] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[4877] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[4878] 环A各自独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[4879] L^P各自独立地具有式I的结构：

[4880] 

I

[4881] 或其盐形式，其中：

[4882] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$；

[4883] W是O、S或Se；

[4884] R^1是-L-R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[4885] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^{1})-或L；

[4886] z是1-1000；

[4887] L^{3E}是-L-或-L-L-；

[4888] R^{3E}是-R′、-L-R′、-OR′、3′-末端帽或固体支撑体；

[4889] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-$S(O)_2$R；

[4890] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

[4891] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

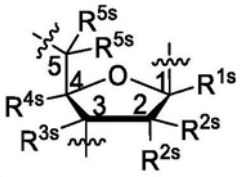
[4892] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[4893] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

[4894] 157.如实施方案155-156中任一项所述的化合物，其中z为至少10。

[4895] 158.如实施方案155-156中任一项所述的化合物，其中z为至少15。

[4896] 159.如实施方案155-158中任一项所述的化合物，其中环A各自独立地是



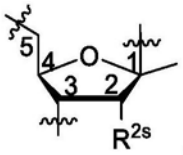
其中：

，

[4897] BA连接在C1处；

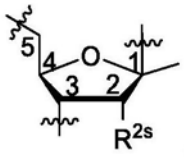
[4898] R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地是R^{s}。

[4899] 160.如实施方案159所述的化合物，其中环A各自独立地是



。

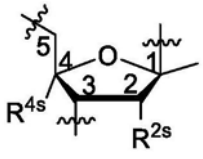
[4900] 161.如实施方案159所述的化合物，其中环A各自独立地是



其中R^{2s}不是-OH。

，

[4901] 162.如实施方案159所述的化合物，其中环A各自独立地是



其中R^{2s}和R^{4s}是R，并且两个R基团与其居间原子一起形成环。

，

[4902] 163.如实施方案155-162中任一项所述的化合物，其中BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个

杂原子的C_{3-30}杂环基。

[4903] 164.如实施方案155-162中任一项所述的化合物,其中BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团:C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。

[4904] 165.如实施方案155-162中任一项所述的化合物,其中BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团:具有1-10个杂原子的杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。

[4905] 166.如实施方案155-162中任一项所述的化合物,其中BA各自独立地是具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基。

[4906] 167.如实施方案155-166中任一项所述的化合物,其中BA各自独立地是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[4907] 168.如实施方案155-166中任一项所述的化合物,其中BA各自独立地是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[4908] 169.如实施方案155-168中任一项所述的化合物,其中R^{3E}是-H。

[4909] 170.如实施方案155-168中任一项所述的化合物,其中R^{3E}是-OH。

[4910] 171.如实施方案155-168中任一项所述的化合物,其中R^{3E}是寡核苷酸合成的固体支撑体。

[4911] 172.如实施方案155-171中任一项所述的化合物,其中L^{3E}是-L-。

[4912] 173.如实施方案155-171中任一项所述的化合物,其中L^{3E}是共价键。

[4913] 174.如实施方案155-171中任一项所述的化合物,其中L^{3E}是-O-。

[4914] 175.如实施方案155-174中任一项所述的化合物,其中z不大于200。

[4915] 176.如实施方案155-175中任一项所述的化合物,其中z不大于100。

[4916] 177.如实施方案155-176中任一项所述的化合物,其中z不大于50。

[4917] 178.如实施方案154-177中任一项所述的化合物,其中R^{E}是$-C(R^{5s})_3$、$-L-P^{DB}$、$-C(R^{5s})_2OH$、$-L-R^{5s}$或$-L-P^{5s}-L-R^{5s}$或其盐形式,其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

[4918] 179.如实施方案154-178中任一项所述的化合物,其中R^{E}-(E)-CH=CH-P^{DB},其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

[4919] 180.如实施方案154-179中任一项所述的化合物,其中P^{DB}是$-OP(O)(OR)_2$、-OP(O)(OR)(H)、-OP(O)(OR)(SR)、-OP(O)(OH)(OR)、-OP(O)(SH)(OR)、$-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(XR)$、$-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)(XR)(R)$、$-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(R)$、$-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(H)$、$-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)(R)$、$-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(SR)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(OR)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)$、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)$、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)$、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)$、$-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(XR)_2$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)$、$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)$或$-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)$。

[4920] 181.如实施方案180所述的化合物,其中P^{DB}中的X各自独立地是-O-、-S-或共价键。

[4921] 182.如实施方案180-181中任一项所述的化合物，其中P^{DB}中的L各自独立地是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-或-N(R′)-替代。

[4922] 183.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式。

[4923] 184.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式，其中X各自独立地是-O-、-S-或共价键。

[4924] 185.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)$_2$或其盐形式。

[4925] 186.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)(SR)或其盐形式。

[4926] 187.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)(R)或其盐形式。

[4927] 188.如实施方案181-187中任一项所述的化合物，其中R^E中的L各自独立地是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-或-N(R′)-替代。

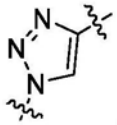
[4928] 189.如实施方案181-188中任一项所述的化合物，其中R^E中的R是H。

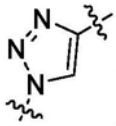
[4929] 190.如实施方案154-188中任一项所述的化合物，其中R^E是-(E)-CH=CH-P(O)(OH)$_2$或其盐形式。

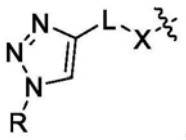
[4930] 191.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-R^{5s}。

[4931] 192.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-X-L-R。

[4932] 193.如实施方案191或192所述的化合物，其中R^E中的L包含任选取代的二价或多价  基团。

[4933] 194.如实施方案191或192所述的化合物，其中R^E中的L包含任选取代的  基团。

[4934] 195.如实施方案191或192所述的化合物，其中R^E中的L包含  基团。

[4935] 196.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是  。

[4936] 197.如实施方案196所述的化合物，其中R^E中的X是-C(R)$_2$-。

[4937] 198.如实施方案196所述的化合物，其中R^E中的X是-O-。

[4938] 199.如实施方案196所述的化合物，其中R^E中的X是-S-。

[4939] 200.如实施方案196所述的化合物，其中R^E中的X是-N(R)-。

[4940] 201.如实施方案178-200中任一项所述的化合物，其中R^E中的R各自独立地是-H或者选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}烯丙基和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。

[4941] 202.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OH$。

[4942] 203.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(OH)_2$或其盐形式。

[4943] 204.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(OH)H$或其盐形式。

[4944] 205.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(OH)(SH)$或其盐形式。

[4945] 206.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(OH)(OCH_2CH_2CH_3)$或其盐形式。

[4946] 207.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)_2$或其盐形式。

[4947] 208.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)(SH)$或其盐形式。

[4948] 209.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是$-CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)(H)$或其盐形式。

[4949] 210.如实施方案178-189中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是$-C(R)_2-O-$，其中R各自独立地是-H或任选取代的C_{1-4}脂族。

[4950] 211.如实施方案178-189中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是-H或任选取代的C_{1-4}脂族。

[4951] 212.如实施方案178-189中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是任选取代的C_{1-4}脂族。

[4952] 213.如实施方案210-212中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是C_{1-4}脂族或卤代脂族。

[4953] 214.如实施方案210-212中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是C_{1-3}脂族或卤代脂族。

[4954] 215.如实施方案210-212中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是C_{1-2}脂族或卤代脂族。

[4955] 216.如实施方案210-215中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是甲基。

[4956] 217.如实施方案210-215中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中R是被一个或多个卤素取代的甲基。

[4957] 218.如实施方案210-217中任一项所述的化合物，其中对于L，-O-与P连接。

[4958] 219.如实施方案210-218中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-具有R构型。

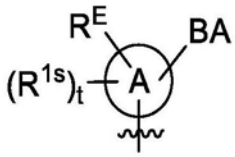
[4959] 220.如实施方案210-218中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-具有S构型。

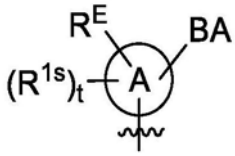
[4960] 221.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-(R)-CH(Me)-OH。

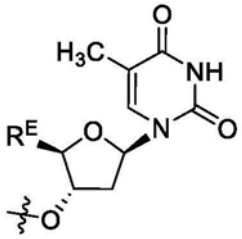
[4961] 222.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中R^E是-(S)-CH(Me)-OH。

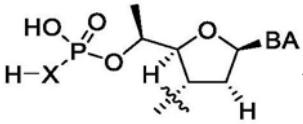
[4962] 223.如实施方案154-178和210-220中任一项所述的化合物，其中R^E是-(R)-CH(Me)-O-P(O)(OH)$_2$或其盐形式。

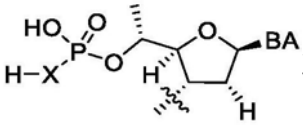
[4963] 224.如实施方案154-178和210-220中任一项所述的化合物，其中R^E是-(S)-CH(Me)-O-P(O)(OH)$_2$或其盐形式。

[4964] 225.如实施方案154-224中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  。

[4965] 226.如实施方案154-225中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  其中BA是T。

[4966] 227.如实施方案226所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  。

[4967] 228.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  或其盐形式。

[4968] 229.如实施方案154-178中任一项所述的化合物，其中包含RE的5′-核苷具有以下结构：  或其盐形式。

[4969] 230.如实施方案228-229中任一项所述的化合物，其中X是O。

[4970] 231.如实施方案228-233中任一项所述的化合物，其中BA是T。

[4971] 232.如实施方案155-231中任一项所述的化合物，其中杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅。

[4972] 233.如实施方案155-231中任一项所述的化合物，其中杂原子独立地选自氧、氮、硫和磷。

[4973] 234.如实施方案155-231中任一项所述的化合物，其中杂原子独立地选自氧、氮和硫。

[4974] 235.一种化合物，其是寡核苷酸的多聚体，其中寡核苷酸各自独立地是前述实施

方案中任一项所述的寡核苷酸或化合物。

[4975] 236.如实施方案235所述的化合物,其中所述多聚体的寡核苷酸单体各自独立地是实施方案155-234中任一项所述的化合物。

[4976] 237.如实施方案235-236中任一项所述的化合物,其中寡核苷酸单体各自相同。

[4977] 238.如实施方案235-236中任一项所述的化合物,其中至少一个寡核苷酸单体与其他寡核苷酸单体中的至少一个不同。

[4978] 239.一种化合物,其具有以下结构:A^c-[-L^M-(R^D)$_a$]$_b$或其盐。

[4979] 240.一种化合物,其具有以下结构:[(A^c)$_a$-L^M]$_b$-R^D或其盐。

[4980] 241.一种化合物,其具有以下结构:(A^c)$_a$-L^M-(A^c)$_b$或其盐。

[4981] 242.如实施方案235-238中任一项所述的化合物,其中所述化合物是实施方案241的化合物。

[4982] 243.一种化合物,其具有以下结构:(A^c)$_a$-L^M-(R^D)$_b$或其盐。

[4983] 244.如实施方案239-243中任一项所述的化合物,其中:

[4984] A^c各自独立地是寡核苷酸部分(例如,[H]$_a$-A^c或[H]$_b$-A^c是寡核苷酸);

[4985] a是1-1000;

[4986] b是1-1000;

[4987] L^M是多价接头;并且

[4988] R^D各自独立地是脂质部分、碳水化合物部分或靶向部分。

[4989] 245.如实施方案239-243中任一项所述的化合物,其中:

[4990] A^c各自独立地是寡核苷酸部分(例如,[H]$_a$-A^c或[H]$_b$-A^c是寡核苷酸);

[4991] a是1-1000;

[4992] b是1-1000;

[4993] RD各自独立地是R^{LD}、R^{CD}或R^{TD};

[4994] R^{CD}是选自以下的任选取代的直链或支链基团:C_{1-100}脂族基团和具有1-30个杂原子的C_{1-100}杂脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[4995] R^{LD}是选自C_{1-100}脂族基团的任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B

$(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[4996] R^{TD}是靶向部分;

[4997] L^M各自独立地是共价键,或者选自以下的二价或多价的、任选取代的、直链或支链基团:C_{1-100}脂族基团和具有1-30个杂原子的C_{1-100}杂脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、$-C(R')_2-$、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、$-P(OR')[B(R')_3]-$、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或$-OP(OR')[B(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[4998] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团:C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和3-20元杂环基环;

[4999] R'各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或$-S(O)_2R$;并且

[5000] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团:C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基,或者

[5001] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键,或者:

[5002] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述原子外,还具有0-10个杂原子;或者

[5003] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个杂原子。

[5004] 246.如实施方案239-245中任一项所述的化合物,其中R^D各自独立地是R^{LD}或R^{CD}。

[5005] 247.如实施方案239-246中任一项所述的化合物,其中至少一个L^M包含-S-S-。

[5006] 248.如实施方案239-247中任一项所述的化合物,其中至少一个L^M包含Cy^L。

[5007] 249.如实施方案248所述的化合物,其中Cy^L是或包含二价或多价的  基团。

[5008] 250.如实施方案239-246中任一项所述的化合物,其中至少一个L^M包含二价的任选取代的  基团。

[5009] 251.如实施方案239-250中任一项所述的化合物,其中a为1-100并且b为1-100。

[5010] 252.如实施方案239-251中任一项所述的化合物,其中a为1。

[5011] 253.如实施方案239-252中任一项所述的化合物,其中b为1。

[5012] 254.如实施方案239-253中任一项所述的化合物,其中A^c是($[H]_a-A^c$或$[H]_b-A^c$是)实施方案154-234中任一项所述的化合物的部分。

[5013] 255.一种化合物,其是任选地通过接头与一个或多个碳水化合物、脂质和/或靶向部分连接的实施方案155-238中任一项所述的化合物。

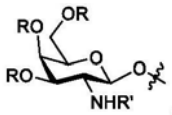
[5014] 256.如实施方案255所述的化合物，其中所述接头具有L^M的结构，并且所述部分各自独立地是R^D。

[5015] 257.如实施方案255-256所述的化合物，其中所述化合物是实施方案239-254中任一项所述的化合物。

[5016] 258.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其中所述化合物包含R^{CD}基团。

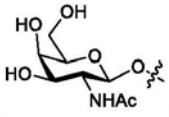
[5017] 259.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其中所述化合物包含任选地通过接头与核碱基连接的R^{CD}基团。

[5018] 260.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其包含R^{CD}基团，其是任选取代的



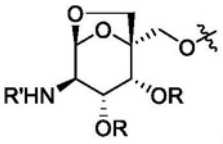
。

[5019] 261.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其包含R^{CD}基团，其是



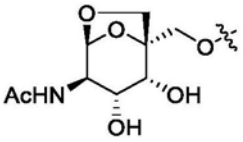
。

[5020] 262.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其包含R^{CD}基团，其是任选取代的



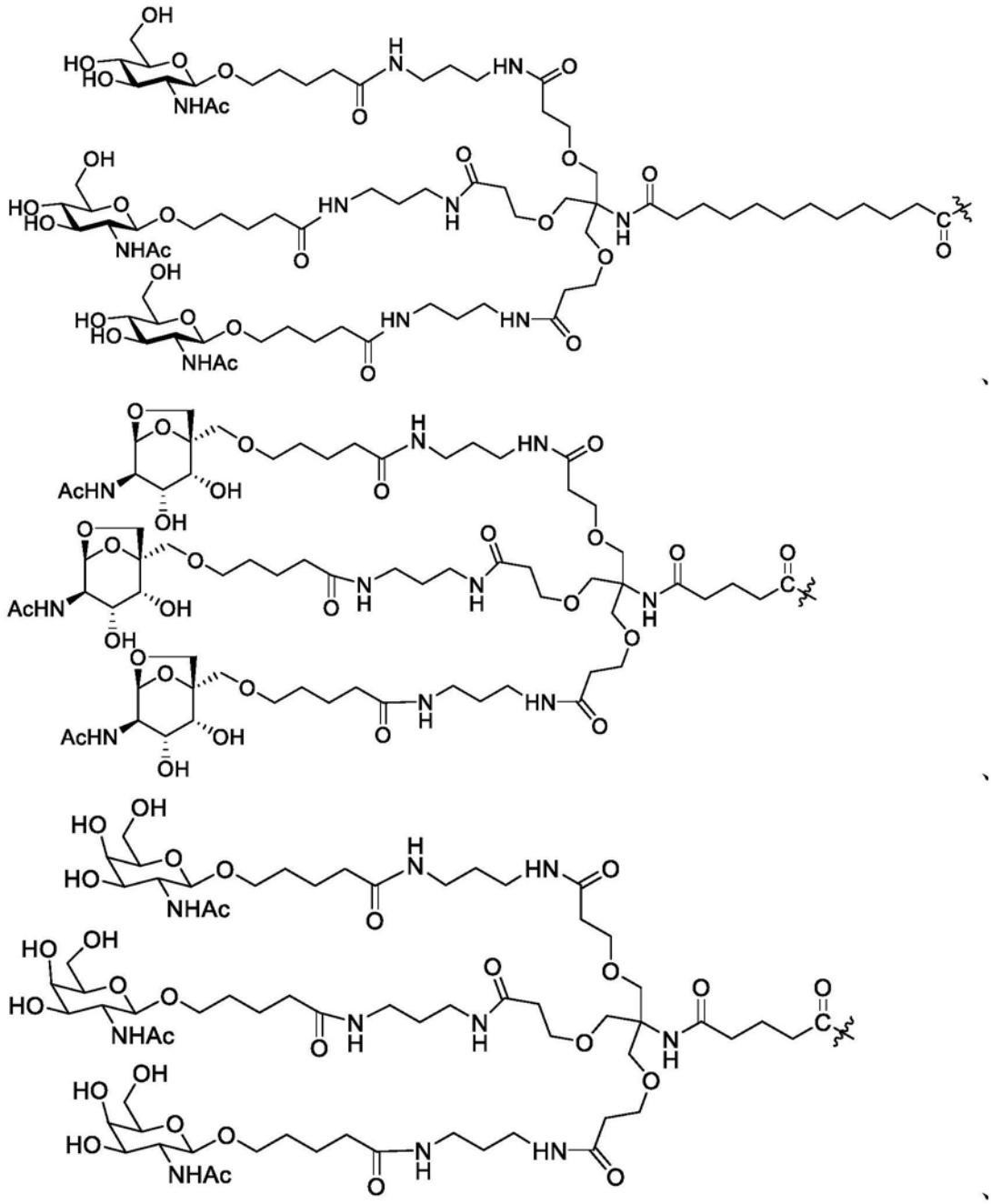
。

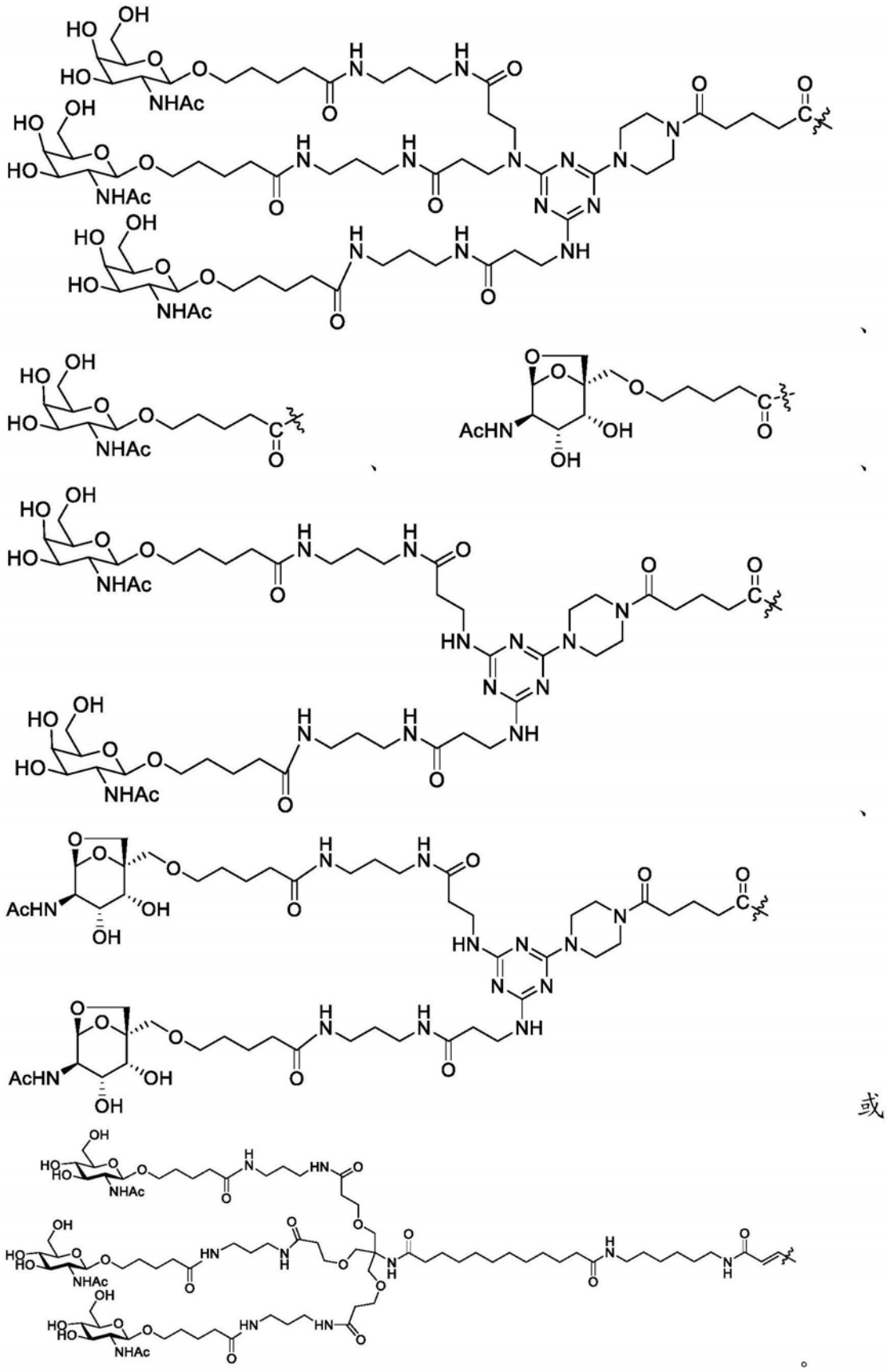
[5021] 263.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其包含R^{CD}基团，其是



。

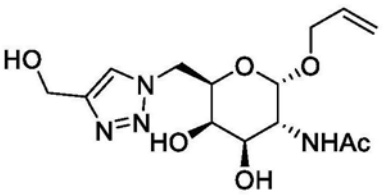
[5022] 264.如实施方案239-257中任一项所述的化合物，其包含R^{CD}基团，其选自：

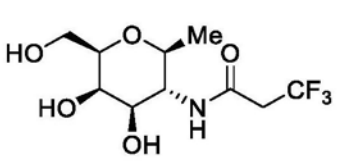
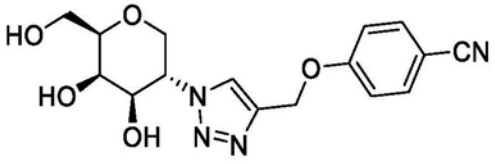
[5023] 

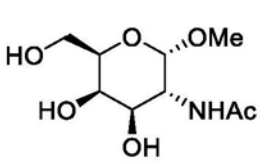
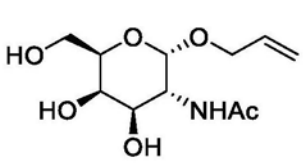
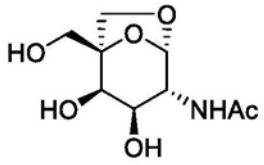
[5024] 

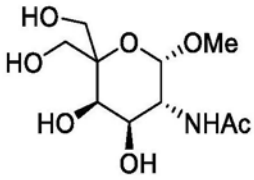
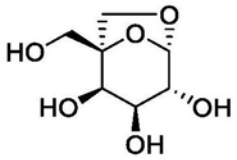
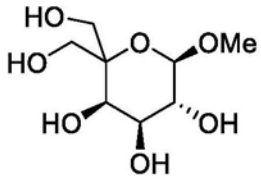
或

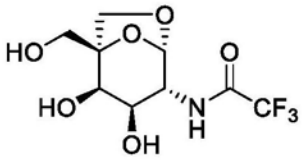
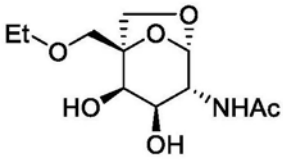
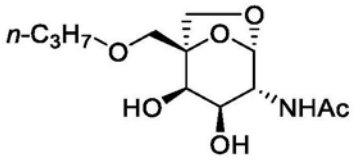
[5025] 265.如实施方案239-257中任一项所述的化合物,其包含R^{CD}基团,其具有这样的结

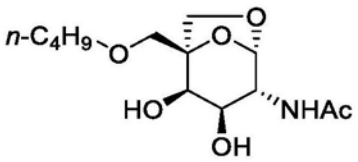
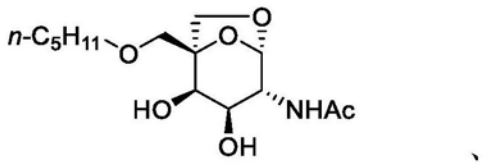
构使得R^{CD}-H为  、

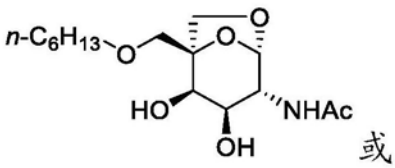
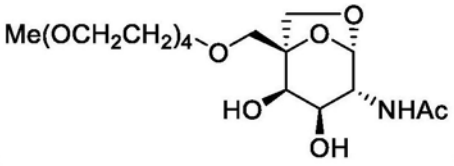
 、  、

 、  、  、

[5026]  、  、  、

 、  、  、

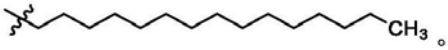
 、  、

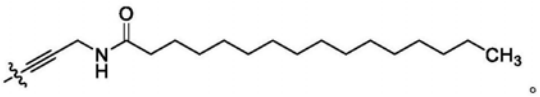
 或  。

[5027] 266.如实施方案239-265中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含脂质部分。

[5028] 267.如实施方案239-266中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含任选地通过接头在核碱基处与所述寡核苷酸连接的脂质部分。

[5029] 268.如实施方案239-266中任一项所述的化合物,其中脂质部分是R^{LD}。

[5030] 269.如实施方案268所述的化合物,其中R^{LD}是  。

[5031] 270.如实施方案268所述的化合物,其中R^{LD}是  。

[5032] 271.如实施方案239-270中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含靶向部分。

[5033] 272.如实施方案239-270中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含任选地通过接头与核碱基连接的靶向部分。

[5034] 273.如实施方案271或272所述的化合物，其中所述靶向部分是R^{TD}。

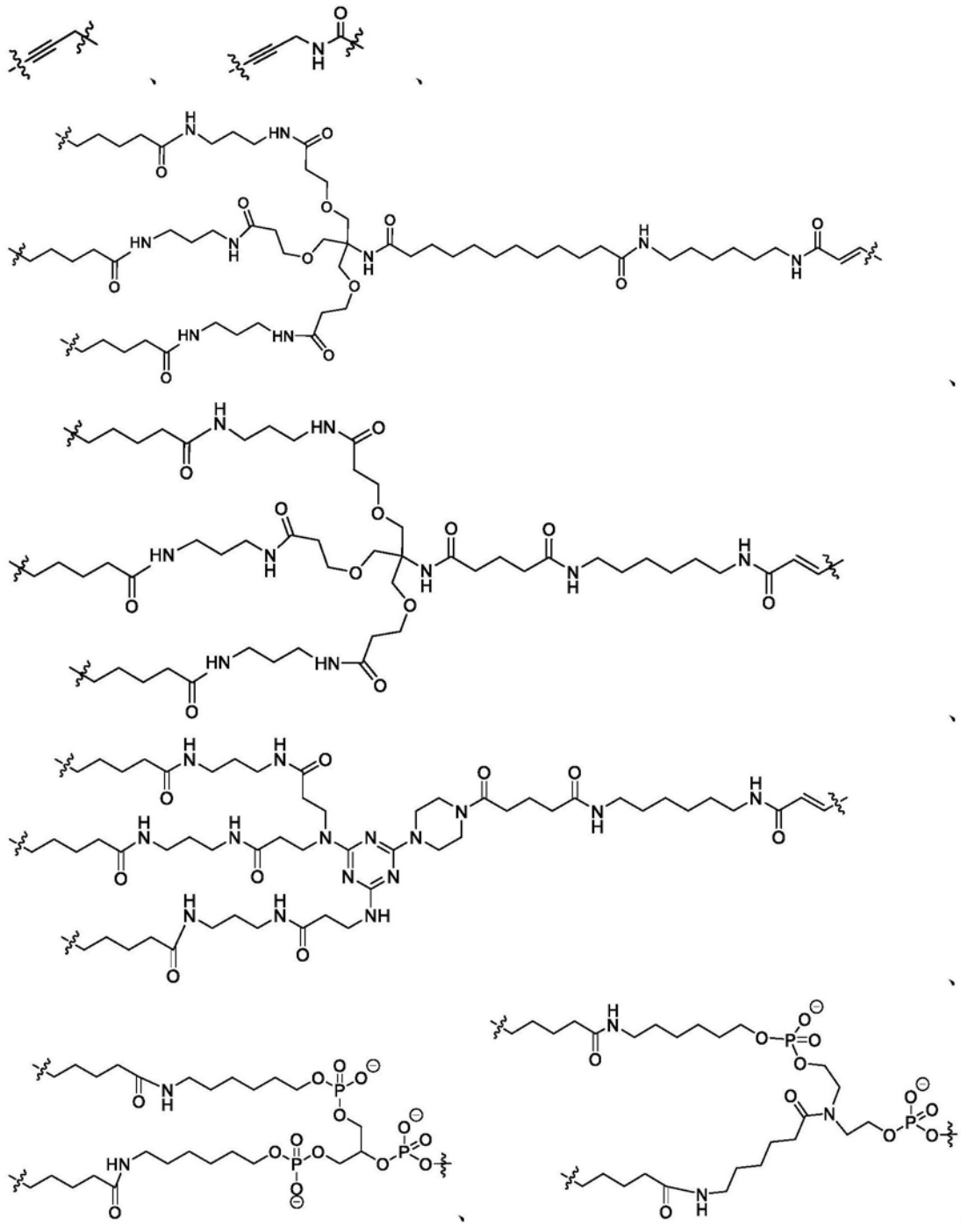
[5035] 274.如实施方案271或272所述的化合物，其中所述靶向部分是R^{TD}，其中R^{TD}是R^{CD}或R^{LD}。

[5036] 275.如实施方案239-273中任一项所述的化合物，其中所述部分任选地通过接头与核碱基T连接。

[5037] 276.如实施方案275所述的化合物，其中所述部分任选地与所述接头一起替代T的甲基。

[5038] 277.如实施方案255-276中任一项所述的化合物，其中所述接头是L^{M}。

[5039] 278.如实施方案277所述的化合物，其中所述接头是共价键或具有以下结构：

[5040] 

[5041] 279.如实施方案1-154中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸是实施方案155-278中任一项所述的化合物。

[5042] 280.如实施方案279所述的组合物，其中R^E是-C(R^{5s})$_3$、-L-P^{DB}、-C(R^{5s})$_2$OH、-L-R^{5s}或-L-P^{5s}-L-R^{5s}或其盐形式。

[5043] 281.如实施方案77-254中任一项所述的组合物，其中所述5′-末端核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5044] 282.如实施方案77-281中任一项所述的组合物，其中所述3′-末端核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5045] 283.如实施方案77-282中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的3′的核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5046] 284.如实施方案77-283中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5047] 285.如实施方案77-284中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的5′的核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5048] 286.如实施方案77-285中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的5′的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5049] 287.如实施方案77-286中任一项所述的组合物，其中连接两个各自独立地包含嘧啶核碱基的两个核苷酸单元的核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5050] 288.如实施方案77-287中任一项所述的组合物，其中连接两个各自独立地包含嘧啶核碱基的两个核苷酸单元的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5051] 289.如实施方案283-288中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基是选自胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶的任选取代的核碱基。

[5052] 290.如实施方案283-289中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基选自胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。

[5053] 291.如实施方案287或288所述的组合物，其中所述两个各自独立地包含嘧啶核碱基的核苷酸单元选自5′-UU-3′、5′-TU-3′、5′-CU-3′、5′-UT-3′、5′-TT-3′、5′-CT-3′、5′-UC-3′、5′-TC-3′和5′-CC-3′。

[5054] 292.如实施方案77-291中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八个核苷单元的3′的核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5055] 293.如实施方案77-292中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第二、第三、第四、第五、第六、第七和第八个核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5056] 294.如实施方案77-293中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第九至倒数第三个核苷单元的3′的核苷酸间键联是非天然核苷酸间键联。

[5057] 295.如实施方案77-294中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第九至倒数第三个核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5058] 296.如实施方案281-295中任一项所述的组合物，其中非天然核苷酸间键联是任选地手性控制的手性核苷酸间键联。

[5059] 297.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少1、2、3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5060] 298.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5061] 299.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5062] 300.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5063] 301.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5064] 302.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5065] 303.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5066] 304.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5067] 305.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5068] 306.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5069] 307.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5070] 308.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5071] 309.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少14、15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5072] 310.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少15、16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5073] 311.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少16、17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5074] 312.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少17、18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5075] 313.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少18、19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5076] 314.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少19、20或21个手性核苷酸间键联。

[5077] 315.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少20或21个手性核苷酸间键联。

[5078] 316.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、

90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5079] 317.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5080] 318.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5081] 319.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5082] 320.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5083] 321.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5084] 322.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5085] 323.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5086] 324.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5087] 325.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5088] 326.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5089] 327.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个手性控制的核苷酸间键联。

[5090] 328.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5091] 329.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少70%、75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5092] 330.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少75%、80%、85%、90%或95%的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5093] 331.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少80%、

85％、90％或95％的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5094] 332.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少85％、90％或95％的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5095] 333.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少90％或95％的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5096] 334.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少95％的核苷酸间键联独立地是手性核苷酸间键联。

[5097] 335.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少一个手性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5098] 336.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少5％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5099] 337.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少10％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5100] 338.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少15％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5101] 339.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少20％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5102] 340.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少25％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5103] 341.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少30％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5104] 342.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少35％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5105] 343.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少40％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5106] 344.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少45％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5107] 345.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少50％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5108] 346.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少55％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5109] 347.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少60％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5110] 348.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少65％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5111] 349.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少60％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5112] 350.如实施方案297-334中任一项所述的组合物，其中至少70％的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5113] 351.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中至少75%的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5114] 352.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中至少80%的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5115] 353.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中至少85%的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5116] 354.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中至少90%的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5117] 355.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中至少95%的所述手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5118] 356.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中所述手性核苷酸间键联中的至少5个独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5119] 357.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中所述手性核苷酸间键联中的至少10个独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5120] 358.如实施方案297-334中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5121] 359.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5122] 360.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少2个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5123] 361.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少3个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5124] 362.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少4个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5125] 363.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少5个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5126] 364.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少6个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5127] 365.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少7个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5128] 366.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少8个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5129] 367.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少9个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5130] 368.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少10个手性控制的核苷酸间键联,其各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5131] 369.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的

手性控制的核苷酸间键联独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5132] 370.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％的手性控制的核苷酸间键联独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5133] 371.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中至少90％或95％的手性控制的核苷酸间键联独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5134] 372.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中手性控制的核苷酸间键联各自独立地包含Sp键联磷手性中心。

[5135] 373.如实施方案1-371中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个手性控制的核苷酸间键联，其包含Rp键联磷手性中心。

[5136] 374.如实施方案1-371中任一项所述的组合物，其中至少5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％的手性控制的核苷酸间键联独立地包含Rp键联磷手性中心。

[5137] 375.如实施方案297-374中任一项所述的组合物，其中所述5′-末端核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5138] 376.如实施方案297-375中任一项所述的组合物，其中所述3′-末端核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5139] 377.如实施方案297-375中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的3′的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5140] 378.如实施方案297-375中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5141] 379.如实施方案297-378中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的5′的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5142] 380.如实施方案297-378中任一项所述的组合物，其中紧靠包含嘧啶核碱基的核苷单元的5′的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5143] 381.如实施方案297-380中任一项所述的组合物，其中连接两个各自独立地包含嘧啶核碱基的两个核苷酸单元的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5144] 382.如实施方案297-380中任一项所述的组合物，其中连接两个各自独立地包含嘧啶核碱基的两个核苷酸单元的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5145] 383.如实施方案377-382中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基是选自胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶的任选取代的核碱基。

[5146] 384.如实施方案377-382中任一项所述的组合物，其中嘧啶核碱基选自胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。

[5147] 385.如实施方案381或382所述的组合物，其中所述两个各自独立地包含嘧啶核碱基的核苷酸单元选自5′-UU-3′、5′-TU-3′、5′-CU-3′、5′-UT-3′、5′-TT-3′、5′-CT-3′、5′-UC-3′、5′-TC-3′和5′-CC-3′。

[5148] 386.如实施方案297-385中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八个核苷单元的3′的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5149] 387.如实施方案297-385中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第二、第三、第四、第五、第六、第七和第八个核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5150] 388.如实施方案297-387中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第九至倒数第三个核苷单元的3′的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。

[5151] 389.如实施方案297-388中任一项所述的组合物，其中从5′-末端开始紧靠第九至倒数第三个核苷单元的3′的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5152] 390.如实施方案375-389中任一项所述的组合物，其中所述手性控制的核苷酸间键联包含Sp键联磷手性中心。

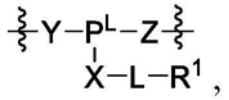
[5153] 391.如实施方案359-391中任一项所述的组合物，其中所述组合物内的所述键联磷手性中心的非对映体纯度为至少70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％。

[5154] 392.如实施方案359-391中任一项所述的组合物，其中所述组合物内的所述键联磷手性中心的非对映体纯度为至少85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％。

[5155] 393.如实施方案359-391中任一项所述的组合物，其中所述组合物内的所述键联磷手性中心的非对映体纯度为至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％。

[5156] 394.如实施方案359-391中任一项所述的组合物，其中所述组合物内的所述键联磷手性中心的非对映体纯度为至少95％、96％、97％、98％、99％或99.5％。

[5157] 395.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构

[5158] 

I

[5159] 或其盐形式，其中：

[5160] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$；

[5161] W是O、S或Se；

[5162] R^1是-L-R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[5163] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[5164] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、具有1-5个杂原子的二价C_1-C_6杂脂族基团、-C(R′)$_2$-、-Si(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B

$(R')_3]$-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或-OP(OR')$[B(R')_3]$O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[5165] Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团:C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环;

[5166] R'各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或$-S(O)_2R$;

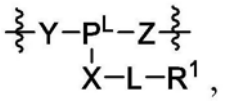
[5167] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团:C_{1-20}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基,或者

[5168] 不同原子上的两个R基团任选且独立地一起形成共价键,或者:

[5169] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环,其除了所述原子外,还具有0-10个杂原子;或者

[5170] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个杂原子。

[5171] 396.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含一个或多个非天然核苷酸间键联,其中非天然核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构:

[5172] 

I

[5173] 或其盐形式,其中:

[5174] P^L是P(=W)、P或P→$B(R')_3$;

[5175] W是O、S或Se;

[5176] R^1是-L-R、卤素、-CN、$-NO_2$、$-Si(R)_3$、-OR、-SR或$-N(R)_2$;

[5177] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、$-N(-L-R^1)-$或L;

[5178] L是共价键,或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团:C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代:C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、具有1-5个杂原子的二价C_1-C_6杂脂族基团、$-C(R')_2$-、$-Si(R')_2$-、-O-、-S-、-S-S-、$-N(R')$-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR')$-、$-C(O)N(R')$-、$-N(R')C(O)N(R')$-、$-N(R')C(O)O$-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-S(O)_2N(R')$-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')$[B(R')_3]$-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或-OP(OR')$[B(R')_3]$O-;并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代;

[5179] Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团:C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环;

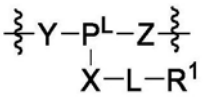
[5180] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

[5181] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基，或者

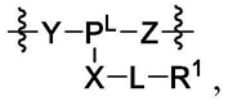
[5182] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[5183] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[5184] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子；

[5185] 其中  不是-O-P(O)(OH)-O-或其盐形式。

[5186] 397.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含一个或多个手性核苷酸间键联，手性核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构：

[5187]  ，

I

[5188] 或其盐形式，其中：

[5189] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$，其中P原子是手性的；

[5190] W是O、S或Se；

[5191] R^1是-L-R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[5192] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[5193] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、具有1-5个杂原子的二价C_1-C_6杂脂族基团、-C(R′)$_2$-、-Si(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[5194] Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[5195] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

[5196] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族、具有1-10个杂

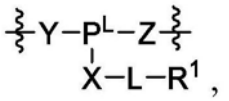
原子的5-20元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基，或者

[5197] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[5198] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[5199] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

[5200] 398.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含一个或多个手性控制的核苷酸间键联，其中手性控制的核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构：

[5201]  ，

I

[5202] 或其盐形式，其中：

[5203] P^L是P(=W)、P或P→B(R′)$_3$，其中P原子是手性的；

[5204] W是O、S或Se；

[5205] R^1是-L-R、卤素、-CN、-NO_2、-Si(R)$_3$、-OR、-SR或-N(R)$_2$；

[5206] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[5207] L是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选取代的基团替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、具有1-5个杂原子的二价C_1-C_6杂脂族基团、-C(R′)$_2$-、-Si(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR′)-、-P(O)(SR′)-、-P(O)(R′)-、-P(O)(NR′)-、-P(S)(OR′)-、-P(S)(SR′)-、-P(S)(R′)-、-P(S)(NR′)-、-P(R′)-、-P(OR′)-、-P(SR′)-、-P(NR′)-、-P(OR′)[B(R′)$_3$]-、-OP(O)(OR′)O-、-OP(O)(SR′)O-、-OP(O)(R′)O-、-OP(O)(NR′)O-、-OP(OR′)O-、-OP(SR′)O-、-OP(NR′)O-、-OP(R′)O-或-OP(OR′)[B(R′)$_3$]O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[5208] Cy^L是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[5209] R′各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-S(O)$_2$R；

[5210] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-20}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-20}杂脂族、C_{6-20}芳基、C_{6-20}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-20}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基，或者

[5211] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[5212] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[5213] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一

起形成任选取代的3-20元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

[5214] 399.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P(=W)，其中W是O。

[5215] 400.如实施方案395-399中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P(=W)，其中W是S。

[5216] 401.如实施方案395-400中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P。

[5217] 402.如实施方案395-401中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L P→B(R′)$_3$。

[5218] 403.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P(=W)，其中W是O。

[5219] 404.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P(=W)，其中W是S。

[5220] 405.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L是P。

[5221] 406.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，P^L独立地是P→B(R′)$_3$。

[5222] 407.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，R^1是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

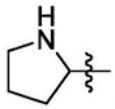
[5223] 408.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，R^1是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

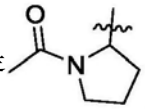
[5224] 409.如实施方案407或408所述的组合物，其中R^1是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基，其中至少一个杂原子是氮。

[5225] 410.如实施方案407或408所述的组合物，其中R^1是具有1-10个杂原子的任选取代的3-6元杂环基，其中至少一个杂原子是氮。

[5226] 411.如实施方案407或408所述的组合物，其中R^1是具有不超过一个杂原子的任选取代的3-6元杂环基，其中所述杂原子是氮。

[5227] 412.如实施方案407或408所述的组合物，其中R^1是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元杂环基，其中所述杂原子是氮。

[5228] 413.如实施方案412所述的组合物，其中R^1是任选取代的  。

[5229] 414.如实施方案412所述的组合物，其中R^1是  。

[5230] 415.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，R^1是-Si(R)$_3$。

[5231] 416.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的

核苷酸间键联，R^1是-Si(R)$_3$。

[5232] 417.如实施方案415或416所述的组合物，其中-Si(R)$_3$是-SiMe(Ph)$_2$。

[5233] 418.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中R^1是R。

[5234] 419.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中R^1是H。

[5235] 420.如实施方案395-417中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，Y是O。

[5236] 421.如实施方案395-417中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，Y是O。

[5237] 422.如实施方案395-421中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，Z是O。

[5238] 423.如实施方案395-421中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，Z是O并且Y是O。

[5239] 424.如实施方案395-422中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，Z是O。

[5240] 425.如实施方案395-424中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，X是O。

[5241] 426.如实施方案395-425中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，X是S。

[5242] 427.如实施方案395-424中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，X是O。

[5243] 428.如实施方案395-424中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，X是S。

[5244] 429.如实施方案395-428中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中L的至少一个亚甲基单元被-N(R′)-替代。

[5245] 430.如实施方案429所述的组合物，其中R′是-C(O)R。

[5246] 431.如实施方案429所述的组合物，其中R′是-C(O)Me。

[5247] 432.如实施方案429所述的组合物，其中R′是-H。

[5248] 433.如实施方案429-432中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中L的至少一个碳原子被Cy^L替代。

[5249] 434.如实施方案433所述的组合物，其中Cy^L是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基环。

[5250] 435.如实施方案433所述的组合物，其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的4-6元杂环基环，其中所述杂原子是氮。

[5251] 436.如实施方案433所述的组合物，其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元杂环基环，其中所述杂原子是氮。

[5252] 437.如实施方案433-436中任一项所述的组合物，其中所述杂环基环是饱和的。

[5253] 438.如实施方案395-437中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结

构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-C(R′)$_2$-替代,其中一个R′是任选取代的苯基。

[5254] 439.如实施方案438所述的组合物,其中R′是苯基。

[5255] 440.如实施方案395-439中任一项所述的组合物,其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-Si(R′)$_2$-替代,其中一个R′是任选取代的苯基。

[5256] 441.如实施方案440所述的组合物,其中R′是苯基。

[5257] 442.如实施方案395-440中任一项所述的组合物,其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-Si(R′)$_2$-替代,其中R′各自独立地是任选取代的苯基。

[5258] 443.如实施方案395-440中任一项所述的组合物,其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-Si(R′)$_2$-替代,其中每个R′是苯基。

[5259] 444.如实施方案395-443中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中L的至少一个亚甲基单元被-N(R′)-替代。

[5260] 445.如实施方案444所述的组合物,其中R′是-C(O)R。

[5261] 446.如实施方案444所述的组合物,其中R′是-C(O)Me。

[5262] 447.如实施方案444所述的组合物,其中R′是-H。

[5263] 448.如实施方案395-447中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中L的至少一个碳原子被Cy^L替代。

[5264] 449.如实施方案448所述的组合物,其中Cy^L是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基环。

[5265] 450.如实施方案448所述的组合物,其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的4-6元杂环基环,其中所述杂原子是氮。

[5266] 451.如实施方案448所述的组合物,其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元杂环基环,其中所述杂原子是氮。

[5267] 452.如实施方案448-451中任一项所述的组合物,其中所述杂环基环是饱和的。

[5268] 453.如实施方案395-452中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-C(R′)$_2$-替代,其中一个R′是任选取代的苯基。

[5269] 454.如实施方案453所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-C(R′)$_2$-替代,其中一个R′是苯基。

[5270] 455.如实施方案395-454中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团,其中至少一个亚甲基单元被-Si(R′)$_2$-替代,其中一个R′是任选取代的苯基。

[5271] 456.如实施方案455所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键

联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中至少一个亚甲基单元被-Si(R′)$_2$-替代，其中一个R′是苯基。

[5272] 457.如实施方案455所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中至少一个亚甲基单元任选地被-Si(R′)$_2$-替代，其中R′各自独立地是任选取代的苯基。

[5273] 458.如实施方案455所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团，其中至少一个亚甲基单元任选地被-Si(R′)$_2$-替代，其中R′各自独立地是苯基。

[5274] 459.如实施方案395-443中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是共价键。

[5275] 460.如实施方案395-428中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是共价键。

[5276] 461.如实施方案395-443中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团。

[5277] 462.如实施方案395-428中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，L是二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-30}脂族基团。

[5278] 463.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是-SH。

[5279] 464.如实施方案395-463中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是-SR^1，其中R不是氢。

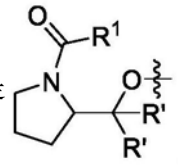
[5280] 465.如实施方案395-406和463-464中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是-OH。

[5281] 466.如实施方案395-406和463-465中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是-O-C(R′)$_2$-Cy^L-(H)$_3$。

[5282] 467.如实施方案395-406和463-465中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是-O-C(R′)$_2$-Cy^L-(H)$_3$，其中Cy^L是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

[5283] 468.如实施方案467所述的组合物，其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的3-6元饱和的杂环基，其中所述杂原子是氮。

[5284] 469.如实施方案467所述的组合物，其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的四价的任选取代的5元饱和的杂环基，其中所述杂原子是氮。

[5285] 470.如实施方案395-406和463-469中任一项所述的组合物，其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是  。

[5286] 471.如实施方案470所述的组合物，其中R^1是R。

[5287] 472.如实施方案470所述的组合物，其中R^1是-CH_3。

[5288] 473.如实施方案470-472中任一项所述的组合物，其中一个R′是H。

[5289] 474.如实施方案473所述的组合物,其中另一个R′是任选取代的苯基。

[5290] 475.如实施方案473所述的组合物,其中另一个R′是苯基。

[5291] 476.如实施方案473所述的组合物,其中另一个R′是-CH_2SiPh_2Me。

[5292] 477.如实施方案470-472中任一项所述的组合物,其中一个R′是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5293] 478.如实施方案470-472中任一项所述的组合物,其中一个R′是甲基。

[5294] 479.如实施方案477或478所述的组合物,其中另一个R′是任选取代的苯基。

[5295] 480.如实施方案479所述的组合物,其中另一个R′是苯基。

[5296] 481.如实施方案395-406和463-480中任一项所述的组合物,其中对于至少一个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-O-C(R′)$_2$-C(R′)$_2$-Si(R)$_3$。

[5297] 482.如实施方案481所述的组合物,其中-X-L-R^1是-O-CHR′-C(R′)$_2$-Si(R)$_3$。

[5298] 483.如实施方案481所述的组合物,其中-X-L-R^1是-O-CHR′-CH_2-Si(R)$_3$。

[5299] 484.如实施方案481至483中任一项所述的组合物,其中-O-C(R′)$_2$-的一个R′是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

[5300] 485.如实施方案484所述的组合物,其中-O-C(R′)$_2$-的一个R′是具有1-2个杂原子的任选取代的4-6元杂环基。

[5301] 486.如实施方案484所述的组合物,其中-O-C(R′)$_2$-的一个R′是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元杂环基,其中所述杂原子是氮。

[5302] 487.如实施方案484所述的组合物,其中-O-C(R′)$_2$-的一个R′是任选取代的2′-吡咯烷基。

[5303] 488.如实施方案481-487中任一项所述的组合物,其中-Si(R)$_3$中的R各自独立地选自C_{1-6}脂族和苯基的任选取代的基团。

[5304] 489.如实施方案488所述的组合物,其中-Si(R)$_3$是-$SiPh_2Me$。

[5305] 490.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-SH。

[5306] 491.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-SR^1,其中R^{-1}不是氢。

[5307] 492.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-OH。

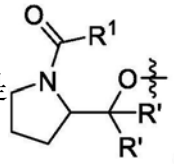
[5308] 493.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-O-C(R′)$_2$-Cy^L-(H)$_3$。

[5309] 494.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联,-X-L-R^1是-O-C(R′)$_2$-Cy^L-(H)$_3$,其中Cy^L是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

[5310] 495.如实施方案494所述的组合物,其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的3-6元饱和的杂环基,其中所述杂原子是氮。

[5311] 496.如实施方案494所述的组合物,其中Cy^L是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元饱和的杂环基,其中所述杂原子是氮。

[5312] 497.如实施方案395-406中任一项所述的组合物,其中对于每个具有式I的结构的

核苷酸间键联，-X-L-R^1是  。

[5313] 498.如实施方案497所述的组合物，其中R^1是R。

[5314] 499.如实施方案497所述的组合物，其中R^1是$-CH_3$。

[5315] 500.如实施方案497-499中任一项所述的组合物，其中一个R′是-H。

[5316] 501.如实施方案500所述的组合物，其中另一个R′是任选取代的苯基。

[5317] 502.如实施方案500所述的组合物，其中另一个R′是苯基。

[5318] 503.如实施方案500所述的组合物，其中另一个R′是$-CH_2SiPh_2Me$。

[5319] 504.如实施方案470-499中任一项所述的组合物，其中一个R′是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5320] 505.如实施方案470-499中任一项所述的组合物，其中一个R′是甲基。

[5321] 506.如实施方案504或505所述的组合物，其中另一个R′是任选取代的苯基。

[5322] 507.如实施方案506所述的组合物，其中另一个R′是苯基。

[5323] 508.如实施方案395-406中任一项所述的组合物，其中对于每个具有式I的结构的核苷酸间键联，-X-L-R^1是$-O-C(R')_2-C(R')_2-Si(R)_3$。

[5324] 509.如实施方案508所述的组合物，其中-X-L-R^1是$-O-CHR'-C(R')_2-Si(R)_3$。

[5325] 510.如实施方案508所述的组合物，其中-X-L-R^1是$-O-CHR'-CH_2-Si(R)_3$。

[5326] 511.如实施方案508至510中任一项所述的组合物，其中$-O-C(R')_2-$的一个R′是具有1-10个杂原子的任选取代的3-20元杂环基。

[5327] 512.如实施方案511所述的组合物，其中$-O-C(R')_2-$的一个R′是具有1-2个杂原子的任选取代的4-6元杂环基。

[5328] 513.如实施方案511所述的组合物，其中$-O-C(R')_2-$的一个R′是具有不超过一个杂原子的任选取代的5元杂环基，其中所述杂原子是氮。

[5329] 514.如实施方案511所述的组合物，其中$-O-C(R')_2-$的一个R′是任选取代的2′-吡咯烷基。

[5330] 515.如实施方案508-514中任一项所述的组合物，其中$-Si(R)_3$中的R各自独立地选自C_{1-6}脂族和苯基的任选取代的基团。

[5331] 516.如实施方案515所述的组合物，其中$-Si(R)_3$是$-SiPh_2Me$。

[5332] 517.如实施方案395-398中任一项所述的组合物，其中所述式I的结构是-O-P(O)(SH)-O-或其盐形式。

[5333] 518.如实施方案395-517中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的核苷酸间键联各自独立地是非天然核苷酸间键联。

[5334] 519.如实施方案397-517中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的核苷酸间键联各自独立地是手性核苷酸间键联。

[5335] 520.如实施方案398-517中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的核苷酸间键联各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5336] 521.如实施方案77-517中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少1、

2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5337] 522.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5338] 523.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5339] 524.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5340] 525.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5341] 526.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5342] 527.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少7、8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5343] 528.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5344] 529.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少8、9、10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5345] 530.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少10、11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5346] 531.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少11、12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5347] 532.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少12、13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5348] 533.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少13、14或15个天然磷酸酯键联。

[5349] 534.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少14或15个天然磷酸酯键联。

[5350] 535.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少15个天然磷酸酯键联。

[5351] 536.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5352] 537.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5353] 538.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5354] 539.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5355] 540.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5356] 541.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少7、8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5357] 542.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5358] 543.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少8、9、10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5359] 544.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少10、11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5360] 545.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少11、12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5361] 546.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少12、13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5362] 547.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少13、14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5363] 548.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少14或15个连续的天然磷酸酯键联。

[5364] 549.如实施方案521所述的组合物，其中所述寡核苷酸还包含至少15个连续的天然磷酸酯键联。

[5365] 550.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5366] 551.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少2个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5367] 552.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少3个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5368] 553.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少4个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5369] 554.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少5个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5370] 555.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少6个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5371] 556.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少7个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5372] 557.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少8个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5373] 558.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少9个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5374] 559.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的至少10个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5375] 560.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少11个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5376] 561.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少12个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5377] 562.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少13个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5378] 563.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少14个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5379] 564.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少15个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5380] 565.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少16个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5381] 566.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少17个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5382] 567.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少18个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5383] 568.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少19个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5384] 569.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少20个核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5385] 570.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或97%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5386] 571.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少10%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5387] 572.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少15%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5388] 573.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少20%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5389] 574.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少25%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5390] 575.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少30%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5391] 576.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少35%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5392] 577.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少40%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5393] 578.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少45%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5394] 579.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少50%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5395] 580.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少55%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5396] 581.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少60%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5397] 582.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少65%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5398] 583.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少70%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5399] 584.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少75%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5400] 585.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少80%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5401] 586.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少85%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5402] 587.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少90%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5403] 588.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少95%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5404] 589.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少97%的核苷酸单元独立地包含2′-取代。

[5405] 590.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-R^1。

[5406] 591.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-F。

[5407] 592.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-OR^1。

[5408] 593.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-OR^1,其中R^1是任选取代的C_{1-6}脂族。

[5409] 594.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-OR^1,其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5410] 595.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-OR^1,其中R^1是Me。

[5411] 596.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是2′-OR^1,其中R^1是$-CH_2CH_2OMe$。

[5412] 597.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是-L-,其中L连接糖单元的C2和另一个碳。

[5413] 598.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的2′-取代是-

L-,其中L连接糖单元的C2和C4。

[5414] 599.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是任选取代的C_{1-6}亚烷基。

[5415] 600.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是任选取代的$-CH_2CH_2-$。

[5416] 601.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是$-CH_2CH_2-$。

[5417] 602.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是$-CH(Me)CH_2-$。

[5418] 603.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是$-(S)-CH(Me)CH_2-$。

[5419] 604.如实施方案597或598所述的组合物,其中-L-是$-(R)-CH(Me)CH_2-$。

[5420] 605.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两种或更多种类型的2′-取代。

[5421] 606.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两种及不超过两种类型的2′-取代。

[5422] 607.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两种且不超过两种类型的2′-取代,其中一种类型是2′-F,并且另一种类型是$2'-OR^1$,其中R^1是任选取代的C_{1-6}脂族。

[5423] 608.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两种且不超过两种类型的2′-取代,其中一种类型是2′-F,并且另一种类型是$2'-OR^1$,其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5424] 609.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两种且不超过两种类型的2′-取代,其中一种类型是2′-F,并且另一种类型是2′-OMe。

[5425] 610.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含两个或更多个核苷酸单元,其各自独立地包含不同类型的2′-取代。

[5426] 611.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述包含2′-取代的核苷酸单元是连续的。

[5427] 612.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5428] 613.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少2个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5429] 614.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少3个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5430] 615.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少4个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5431] 616.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少5个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5432] 617.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少6个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5433] 618.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少7个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5434] 619.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少8个核苷

酸单元不包含2′-取代。

[5435] 620.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少9个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5436] 621.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少10个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5437] 622.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少11个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5438] 623.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少12个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5439] 624.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少13个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5440] 625.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少14个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5441] 626.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少15个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5442] 627.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少16个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5443] 628.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少17个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5444] 629.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少18个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5445] 630.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少19个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5446] 631.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少20个核苷酸单元不包含2′-取代。

[5447] 632.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的至少3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或97%的核苷酸单元不包含2′-取代。

[5448] 633.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述不包含2′-取代的核苷酸单元是连续的。

[5449] 634.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中不包含2′-取代的核苷酸单元独立地包含具有式I的结构的修饰的核苷酸间键联。

[5450] 635.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中不包含2′-取代的核苷酸单元各自独立地包含具有式I的结构的修饰的核苷酸间键联。

[5451] 636.如实施方案634或635所述的组合物,其中具有式I的结构的修饰的核苷酸间键联是-O-P(O)(SH)-O-或其盐形式。

[5452] 637.如实施方案634或635所述的组合物,其中每个具有式I的结构的修饰的核苷酸间键联是-O-P(O)(SH)-O-或其盐形式。

[5453] 638.如实施方案633-637中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的所述主链

手性中心样式包含(Sp)t(Rp)m(Sp)n,其中t、m和n各自独立地是1-50。

[5454] 639.如实施方案633-637中任一项所述的组合物,其中所述不包含2′-取代的连续核苷酸单元的所述主链手性中心样式包含(Sp)t(Rp)m(Sp)n,其中t、m和n各自独立地是1-50。

[5455] 640.如实施方案638或639所述的组合物,其中m是1。

[5456] 641.如实施方案638、639或640所述的组合物,其中t是至少2,并且m是至少2。

[5457] 642.如实施方案638-641中任一项所述的组合物,其中t是2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[5458] 643.如实施方案638-641中任一项所述的组合物,其中t是2,其中t是2。

[5459] 644.如实施方案638-641中任一项所述的组合物,其中t是3。

[5460] 645.如实施方案638-641中任一项所述的组合物,其中t是4。

[5461] 646.如实施方案638-641中任一项所述的组合物,其中t是5。

[5462] 647.如实施方案638-646中任一项所述的组合物,其中n是2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[5463] 648.如实施方案638-646中任一项所述的组合物,其中n是2。

[5464] 649.如实施方案638-646中任一项所述的组合物,其中n是3。

[5465] 650.如实施方案638-646中任一项所述的组合物,其中n是4。

[5466] 651.如实施方案638-646中任一项所述的组合物,其中n是5。

[5467] 652.如实施方案641所述的组合物,其中t+m+n是至少8。

[5468] 653.如实施方案641所述的组合物,其中t+m+n是至少9。

[5469] 654.如实施方案641所述的组合物,其中t+m+n是至少10。

[5470] 655.如实施方案633-654中任一项所述的组合物,其中所述不包含2′-取代的连续核苷酸单元在5′-末端侧接各自独立地包含2′-取代的连续核苷酸单元的嵌段。

[5471] 656.如实施方案655所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少2、3、4、5、6或7个核苷酸单元。

[5472] 657.如实施方案655所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少3、4、5、6或7个核苷酸单元。

[5473] 658.如实施方案655所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少4、5、6或7个核苷酸单元。

[5474] 659.如实施方案655所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少5、6或7个核苷酸单元。

[5475] 660.如实施方案655所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少5个且不超过5个核苷酸单元。

[5476] 661.如实施方案655-660中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端的个核苷酸单元各自独立地包含2′-OR^1。

[5477] 662.如实施方案660所述的组合物,其中R^1是任选取代的C_{1-6}脂族。

[5478] 663.如实施方案660所述的组合物,其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5479] 664.如实施方案660所述的组合物,其中R^1是甲基。

[5480] 665.如实施方案655-664中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5481] 666.如实施方案655-664中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少

一个具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5482] 667.如实施方案655-666中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5483] 668.如实施方案655-666中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5484] 669.如实施方案655-668中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5485] 670.如实施方案655-668中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5486] 671.如实施方案655-670中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5487] 672.如实施方案655-670中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5488] 673.如实施方案655-672中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5489] 674.如实施方案655-672中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5490] 675.如实施方案655-674中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5491] 676.如实施方案655-674中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5492] 677.如实施方案655-676中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的Sp核苷酸间键联。

[5493] 678.如实施方案655-676中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5494] 679.如实施方案655-678中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联。

[5495] 680.如实施方案655-678中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5496] 681.如实施方案655-680中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联。

[5497] 682.如实施方案655-680中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的5′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5498] 683.如实施方案665-682中任一项所述的组合物,其中所述具有式I的结构的核苷酸间键联是-O-P(O)(SH)-O-或其盐形式。

[5499] 684.如实施方案655-683中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含一个或多个天然磷酸酯键联。

[5500] 685.如实施方案655-683中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含两个或更多个天然磷酸酯键联。

[5501] 686.如实施方案655-685中任一项所述的组合物,其中所述5′-嵌段的不是5′-核苷酸单元或3′-核苷酸单元的每个核苷酸单元包含天然磷酸酯键联。

[5502] 687.如实施方案633-686中任一项所述的组合物,其中所述不包含2′-取代的连续核苷酸单元在3′-末端侧接各自独立地包含2′-取代的连续核苷酸单元的嵌段。

[5503] 688.如实施方案687所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少2、3、4、5、6或7个核苷酸单元。

[5504] 689.如实施方案687所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少3、4、5、6或7个核苷酸单元。

[5505] 690.如实施方案687所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少4、5、6或7个核苷酸单元。

[5506] 691.如实施方案687所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少5、6或7个核苷酸单元。

[5507] 692.如实施方案687所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少5个且不超过5个核苷酸单元。

[5508] 693.如实施方案687-692中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端的个核苷酸单元各自独立地包含2′-OR^1。

[5509] 694.如实施方案692所述的组合物,其中R^1是任选取代的C_{1-6}脂族。

[5510] 695.如实施方案692所述的组合物,其中R^1是任选取代的C_{1-6}烷基。

[5511] 696.如实施方案692所述的组合物,其中R^1是甲基。

[5512] 697.如实施方案687-696中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5513] 698.如实施方案687-696中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5514] 699.如实施方案687-698中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5515] 700.如实施方案687-698中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5516] 701.如实施方案687-700中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联。

[5517] 702.如实施方案687-700中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的手性核苷酸间键联,其中X是S。

[5518] 703.如实施方案687-702中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5519] 704.如实施方案687-702中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5520] 705.如实施方案687-704中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5521] 706.如实施方案687-704中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5522] 707.如实施方案687-706中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联。

[5523] 708.如实施方案687-706中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5524] 709.如实施方案687-708中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的手性控制的Sp核苷酸间键联。

[5525] 710.如实施方案687-708中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段包含至少一个具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5526] 711.如实施方案687-710中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联。

[5527] 712.如实施方案687-710中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段的3′-核苷酸单元包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5528] 713.如实施方案687-712中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联。

[5529] 714.如实施方案687-712中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的最后一个核苷酸间键联包含具有式I的结构的Sp手性控制的核苷酸间键联,其中X是S。

[5530] 715.如实施方案687-714中任一项所述的组合物,其中所述具有式I的结构的核苷酸间键联是-O-P(O)(SH)-O-或其盐形式。

[5531] 716.如实施方案687-715中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含一个或多个天然磷酸酯键联。

[5532] 717.如实施方案687-715中任一项所述的组合物,其中所述5′-末端嵌段包含两个或更多个天然磷酸酯键联。

[5533] 718.如实施方案687-717中任一项所述的组合物,其中所述3′-末端嵌段的不是3′-末端嵌段的第一个或最后一个核苷酸间键联的每个核苷酸间键联都是天然磷酸酯键联。

[5534] 719.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与固体支撑体连接。

[5535] 720.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与适用于寡核苷酸合成的固体支撑体连接。

[5536] 721.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不与固体支撑体连接。

[5537] 722.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸是单链寡核苷酸。

[5538] 723.如实施方案77-632中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不包含4、5、6、7、8、9或10个或更多个连续核苷酸单元的元件,其中每个所述连续核苷酸单元均不包含2′-取代基。

[5539] 724.如实施方案77-632中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含4、5、6、7、8、9或10个或更多个连续核苷酸单元的第一元件,其中所述连续核苷酸单元各自独立地包含2′-取代基;以及4、5、6、7、8、9或10个或更多个连续核苷酸单元的第二元件,其中每个所

述连续核苷酸单元均不包含2′-取代基。

[5540] 725.如实施方案77-632中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含8、9或10个或更多个连续核苷酸单元的第一元件，其中所述连续核苷酸单元各自独立地包含2′-取代基；以及8、9或10个或更多个连续核苷酸单元的第二元件，其中每个所述连续核苷酸单元均不包含2′-取代基。

[5541] 726.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中当所述寡核苷酸与包含靶RNA和Ago2酶的系统接触时，所述寡核苷酸存在时靶RNA或由其编码的蛋白质的水平显著低于所述寡核苷酸不存在时的水平。

[5542] 727.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中当所述寡核苷酸与包含靶RNA和RISC的系统接触时，所述寡核苷酸存在时靶RNA或由其编码的蛋白质的水平显著低于所述寡核苷酸不存在时的水平。

[5543] 728.如实施方案726所述的组合物，其中所述系统是体外Ago2RNAi测定。

[5544] 729.如实施方案726所述的组合物，其中所述系统是细胞。

[5545] 730.如实施方案726所述的组合物，其中所述系统是组织。

[5546] 731.如实施方案726所述的组合物，其中所述系统是器官。

[5547] 732.如实施方案726所述的组合物，其中所述系统是受试者。

[5548] 733.如实施方案726-732中任一项所述的组合物，其中靶RNA或由其编码的蛋白质的水平低至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。

[5549] 734.如实施方案726-733中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸与所述靶RNA杂交。

[5550] 735.如实施方案726-733中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的碱基序列与所述靶RNA中的碱基序列至少75％、80％、85％、90％或95％互补。

[5551] 736.如实施方案735所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′-核碱基是错配。

[5552] 737.如实施方案735或736所述的组合物，其中在所述寡核苷酸的3′-末端处的最后两个核碱基中的一个或两个是错配。

[5553] 738.如实施方案733-737中任一项所述的组合物，其中至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸单元的元件的碱基序列与所述靶RNA的碱基序列100％互补。

[5554] 739.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的特征在于：当与包含靶RNA和RNA酶H酶的系统接触时，所述寡核苷酸存在时靶RNA或由其编码的蛋白质的水平显著低于所述寡核苷酸不存在时的水平。

[5555] 740.如实施方案739所述的组合物，其中所述系统是体外RNA酶H测定。

[5556] 741.如实施方案739所述的组合物，其中所述系统是细胞。

[5557] 742.如实施方案739所述的组合物，其中所述系统是组织。

[5558] 743.如实施方案739所述的组合物，其中所述系统是器官。

[5559] 744.如实施方案739所述的组合物，其中所述系统是受试者。

[5560] 745.如实施方案739-744中任一项所述的组合物，其中靶RNA或由其编码的蛋白质的水平低至少50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。

[5561] 746.如实施方案739-745中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸与所述靶RNA

杂交。

[5562] 747.如实施方案726-745中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列与所述靶RNA中的碱基序列至少75%、80%、85%、90%或95%互补。

[5563] 748.如实施方案726-745中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列与所述靶RNA中的碱基序列100%互补。

[5564] 749.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的GC含量大于约50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

[5565] 750.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核苷酸单元各自独立地包含核碱基,其是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[5566] 751.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与靶序列完全互补的靶标结合序列。

[5567] 752.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与靶序列完全互补的靶标结合序列,其中所述靶标结合序列是或包含表1A中的序列或序列的一部分。

[5568] 753.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与靶序列完全互补的靶标结合序列,所述靶序列是ApoC3前mRNA或RNA的序列。

[5569] 754.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与靶序列完全互补的靶标结合序列,所述靶序列是PNPLA3前mRNA或RNA的序列。

[5570] 755.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶标结合序列的长度为1-20个核碱基。

[5571] 756.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶标结合序列的长度为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碱基。

[5572] 757.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶标结合序列的长度为至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碱基,其中每个碱基是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[5573] 758.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶标结合序列的长度为至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碱基,其中每个碱基是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[5574] 759.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶序列包含一个或多个等位基因位点。

[5575] 760.如实施方案759所述的组合物,其中等位基因位点是SNP。

[5576] 761.如实施方案759所述的组合物,其中等位基因位点是SNP rs738409。

[5577] 762.如实施方案759所述的组合物,其中等位基因位点是突变。

[5578] 763.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶序列包含两个SNP。

[5579] 764.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述靶序列包含等位基因位点,并且所述靶标结合序列与疾病相关等位基因的靶序列完全互补,但不与疾病较少相关的等位基因的靶序列完全互补。

[5580] 765.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸是与在群体内存在多个等位基因的靶核酸序列的转录物结合的寡核苷酸,所述等位基因中的每个都含有特定的核苷酸特征序列元件,其相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因,

[5581] 其中所述寡核苷酸的碱基序列是或包含与定义特定等位基因的所述特征序列元件互补的序列，

[5582] 所述寡核苷酸的特征在于，当其与包含靶核酸序列的转录物的系统接触时，其表现出对特定等位基因的转录物或由其编码的蛋白质的抑制，所述抑制的水平大于针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平。

[5583] 766.如实施方案764所述的组合物，其中所述寡核苷酸的特征在于，当其与包含靶核酸序列的转录物的系统接触时，其表现出对特定等位基因的转录物的抑制，所述抑制的水平大于针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平。

[5584] 767.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸是与在群体内存在多个等位基因的靶核酸序列的转录物结合的寡核苷酸，所述等位基因中的每个都含有特定的核苷酸特征序列元件，其相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因，

[5585] 其中所述寡核苷酸的碱基序列是或包含与包含定义特定等位基因的所述特征序列元件的转录物的靶序列完全互补的靶标结合序列，

[5586] 其中当所述寡核苷酸与包含所述靶核酸序列的转录物的系统接触时，所述寡核苷酸表现出对特定等位基因的转录物或由其编码的蛋白质的抑制，所述抑制的水平大于针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平。

[5587] 768.如实施方案764-767中任一项所述的组合物，其中系统是细胞。

[5588] 769.如实施方案764-767中任一项所述的组合物，其中系统是组织。

[5589] 770.如实施方案764-767中任一项所述的组合物，其中系统是器官。

[5590] 771.如实施方案764-767中任一项所述的组合物，其中系统是生物体。

[5591] 772.如实施方案764-771中任一项所述的组合物，其所述中系统包含Ago2。

[5592] 773.如实施方案764-772中任一项所述的组合物，其所述中系统包含RNA酶H。

[5593] 774.如实施方案764-773中任一项所述的组合物，其中所述特征序列元件包含一个或多个SNP和/或突变。

[5594] 775.如实施方案764-773中任一项所述的组合物，其中所述特征序列元件包含一个或多个SNP。

[5595] 776.如实施方案764-773中任一项所述的组合物，其中所述特征序列元件包含两个SNP。

[5596] 777.如实施方案764-773中任一项所述的组合物，其中所述特征序列元件包含SNP rs738409。

[5597] 778.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的碱基序列是或包含本文例如表1A中公开的任何寡核苷酸的序列。

[5598] 779.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸与本文例如表1A中公开的任何寡核苷酸的序列的靶序列特异性杂交。

[5599] 780.如实施方案779所述的组合物，其中存在不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个错配。

[5600] 781.如实施方案779或780所述的组合物，其中本文例如表1A中公开的任何寡核苷酸的序列内存在不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个错配。

[5601] 782.如实施方案779或780所述的组合物，其中本文例如表1A中公开的任何寡核苷

酸的序列内存在不超过1个错配。

[5602] 783.一种用于降低转录物或由其编码的蛋白质的水平和/或活性的方法,其包括使所述转录物与前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或组合物接触,其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述转录物的靶序列完全互补的靶标结合序列。

[5603] 784.一种用于降低核酸序列的水平和/或活性的方法,其包括向包含所述核酸序列的系统施用前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或组合物,其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述核酸序列中的靶序列相同或完全互补的靶标结合序列。

[5604] 785.一种用于降低转录物或由其编码的蛋白质的水平和/或活性的方法,其包括向表达所述转录物的系统施用前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或组合物,其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述转录物中的靶序列完全互补的靶标结合序列。

[5605] 786.一种对在群体内存在多个等位基因的核酸序列的转录物进行等位基因特异性抑制的方法,所述等位基因中的每个都含有特定的核苷酸特征序列元件,其相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因,所述方法包括以下步骤:

[5606] 使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或组合物接触,

[5607] 其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述核酸序列中的靶序列相同或完全互补的靶标结合序列,所述靶序列包含定义特定等位基因的特征序列元件,

[5608] 其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时,与针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平相比,所述特定等位基因的转录物以更高的水平被抑制。

[5609] 787.一种对在群体内存在多个等位基因的核酸序列的转录物进行等位基因特异性抑制的方法,所述等位基因中的每个都含有特定的核苷酸特征序列元件,其相对于同一靶核酸序列的其他等位基因定义所述等位基因,所述方法包括以下步骤:

[5610] 向包含所述靶核酸序列的转录物的受试者施用前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或组合物,

[5611] 其中所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸包含与所述核酸序列中的靶序列相同或完全互补的靶标结合序列,所述靶序列包含定义特定等位基因的特征序列元件,

[5612] 其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时,与针对同一核酸序列的另一个等位基因观察到的抑制水平相比,所述特定等位基因的转录物以更高的水平被抑制。

[5613] 788.如实施方案786-787中任一项所述的方法,其中所述接触在确定允许组合物抑制所述特定等位基因的转录物的条件下进行。

[5614] 789.如实施方案786-788中任一项所述的方法,其中当所述寡核苷酸或所述组合物的寡核苷酸与包含所述靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因两者的转录物的系统接触时,其表现出对所述特定等位基因的转录物的抑制,所述抑制的水平:

[5615] a)大于所述组合物不存在时的水平;

[5616] b)大于针对同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平;或者

[5617] c)既大于所述组合物不存在时的水平,又大于针对同一核酸序列的另一个等位基

因所观察到的抑制的水平。

[5618] 790.如实施方案786-789中任一项所述的方法,其中所述特定等位基因的转录物的抑制水平既大于所述组合物不存在时的水平,又大于针对同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平。

[5619] 791.如实施方案786-790中任一项所述的方法,其中所述特定等位基因的转录物的抑制水平既大于所述组合物不存在时的水平,又比针对同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平大至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

[5620] 792.如实施方案786-791中任一项所述的方法,其中所述特定等位基因的转录物的抑制水平既大于所述组合物不存在时的水平,又比针对同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制的水平大至少5、6、7、8、9或10倍。

[5621] 793.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构:

[5622] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′

[5623] 其中所述寡核苷酸包含多个核苷(各自独立地由N1至N27中的任一个表示)和多个核苷酸间键联(各自独立地由PX0至PX12中的任一个表示)。

[5624] 794.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸具有或包含以下结构:

[5625] 5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′

[5626] 或其盐,

[5627] 其中:

[5628] N1至N27各自独立地是核苷残基;

[5629] PX1至PX26各自独立地是核苷酸间键联;

[5630] PX0是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H;

[5631] L^{PX}具有核苷酸间键联的结构;

[5632] L如本公开所述;

[5633] 当zz是0时,PX27是-H、-OH、-L^{PX}-H或-L-H,并且当zz不是0时,PX27是-O-、-L^{PX}-或-L-;

[5634] mz、nz、pz、rz、sz、tz、vz和wz各自独立地是0至10;

[5635] 其中N26-PX26-N27-PX27是3′-末端二核苷酸;

[5636] CAP是3′-末端帽;

[5637] yz和zz独立地是0或1。

[5638] 795.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述单链RN Ai剂的结构的所述种子区表示为:N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-、-N3-PX3-N4-PX4-N5-

PX5-N6-PX6-N7-PX7-或N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-。

[5639] 796.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-、-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-或-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-表示种子后区域。

[5640] 797.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述核苷酸间键联是修饰的核苷酸间键联。

[5641] 798.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所提供的单链RNAi剂包含3′-末端二核苷酸(N26-PX26-N27-PX27)yz,并且不包含3′-末端帽,其中yz＝1且zz＝0。

[5642] 799.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所提供的单链RNAi剂包含3′-末端帽(CAP)zz,并且不包含3′-末端二核苷酸(N26-PX26-N27-PX27)y,并且yz＝0且zz＝1。

[5643] 800.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-表示种子区域;-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz-表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5644] 801.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域;-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5645] 802.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-表示种子区域;-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5646] 803.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-PX8-表示种子区域;-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′

表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5647] 804.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-表示5′-末端区域;-N2-PX2-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-N7-PX7-N8-表示种子区域;-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5648] 805.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5′-PX0-N1-PX1-N2-PX2-表示5′-末端区域;-N3-PX3-N4-PX4-N5-PX5-N6-PX6-表示种子区域;-N7-PX7-N8-PX8-N9-PX9-N10-PX10-N11-PX11-N12-PX12-N13-PX13-N14-PX14-N15-PX15-N16-PX16-N17-PX17-(N18-PX18)mz-(N19-PX19)nz-(N20-PX20)pz-(N21-PX21)rz-(N22-PX22)sz-(N23-PX23)tz-(N24-PX24)vz-(N25-PX25)wz表示种子后区域;并且-(N26-PX26-N27-PX27)yz-(CAP)zz-3′表示3′-末端(或3′-末端区域)。

[5649] 806.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中mz+nz+pz的总和是8至20的整数。

[5650] 807.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:mfmfmfmfmfmfm、mfmfmfmfmfm、mfmfmfmfm、mfmfmfm、mfmfm、mfm、fmfmfmfmfmfm、fmfmfmfmfm、fmfmfmfm、fmfmfm和fmfm,其中m是2′-OMe,并且f是2′-F。

[5651] 808.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含具有以下任一种修饰样式的一定范围内的糖:dddfdfdfdfdfd、dddfdfdfdfd、dddfdfdfd、dddfdfd、dddfd、dfdfdfdfdfdfd、fdfdfdfdfdfd、fdfdfdfdfd、fdfdfdfd、fdfdfd和fdfd,其中d是2′-脱氧,并且f是2′-F。

[5652] 809.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含具有以下任一种样式的一定范围内的核苷酸键联:000、0000、00000、000000、0000000、00000000X、00000000XX、00000000XXX、00000000XXXX、00000000XXXXX、00000000XXXXXX、0000000XXX、0000000XXXX、0000000XXXXX、0000000XXXXXX、000000X、000000XXXX、000000XXXXX、000000XXXXXX、00000X、00000XXX、00000XXXX、00000XXXXX、00000XXXXXX、0000X、0000XXX、0000XXXX、0000XXXXXX、000X、000X0、000X00XXXXX、000X0X、000X0X0、000X0X0XXX、000XXX、000XXXX、000XXXXX、000XXXXXX、00X00XXXXX、00X0X0XXX、00XXXXX、00XXXXXX、0X000X0X0X、0X000X0X0XX、0X000X0X0XXX、0X00XXXXX、0X0X000、0X0X0000、0X0X0X00、0X0X0X0000、0X0X0XXX、0X0X0XXX、0X0X0XXXXXX、0X0XXXXXX、0XXXXXX、0XXXXXX、X000X0、X000X00、X000X00X、X000X00XX、X000X00XXX、X000X00XXXX、X000X00XXXXX、X000X0X、X000X0X0、X000X0X0X、X000X0X0X、X000X0X0XX、X000X0X0XX、X000X0X0XXX、X000X0X0XXX、X00XXXXX、X0X000、X0X000X、X0X000X0、X0X000X0X、X0X000X0X0、X0X000X0X0X、X0X000X0X0XX、X0X000X0X0XXX、X0X0X000、X0X0X0000、X0X0X0X、X0X0X0X00、X0X0X0X000、X0X0X0X0000、X0X0X0XX、X0X0X0XXX、X0X0X0XXXX、X0X0X0XXXXX、X0X0X0XXXXXX、X0X0XXX、X0X0XXXXXX、X0XXXXXX、XX000X0X0X、XX000X0X0XX、XX000X0X0XXX、XXX000X0、XXX000X0X、XXX000X0X0、XXX000X0X0X、XXX000X0X0XX和XXX000X0X0XXX,其中0是磷酸二酯,并且X是立体无规的硫代

磷酸酯。

[5653] 810.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含具有以下任一种样式的一定范围内的核苷酸键联:OOOOOOS、OOOOOSO、OOOOSOO、OOOSOOO、OOSOOOO、OSOOOOO、OSOOOOOOS、OSOSOOOOOOS、OSOSOSOOOOOOS、OSOSOSOSOOOOOOS、OSOSOSOSS、OSOSOSOSSS、OSOSOSOSSSS、OSOSOSOSSSSS、OSOSOSOSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSSS、OSOSOSOSSSSSSSSS、OSOSOSSSSSSSSS、OSOSSSSSSSSS、OSSSO、OSSSOS、OSSSOSS、OSSSOSSS、OSSSOSSSS、OSSSOSSSSS、OSSSOSSSSSS、OSSSOSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSSS、OSSSOSSSSSSSSSS、OSSSS、OSSSSS、OSSSSSO、OSSSSSSSS、SOOOOOO、SOSOOOOOOS、SOSOSOOOOOOS、SOSOSOSOOOOOOS、SOSOSOSOSOO、SOSOSOSOSOOO、SOSOSOSOSOOOO、SOSOSOSOSOOOOO、SOSOSOSOSOOOOOO、SOSOSOSOSOOOOOOS、SOSOSOSSS、SOSOSOSSSS、SOSOSOSSSSS、SOSOSOSSSSSS、SOSOSOSSSSSSS、SOSOSOSSSSSSSS、SOSOSSSSSSSS、SOSSSSSSSS、SS、SSS、SSSO、SSSS、SSSSO、SSSSS、SSSSSO、SSSSSS、SSSSSSS和SSSSSSSS,其中O是磷酸二酯,并且S是呈Sp构型的硫代磷酸酯。

[5654] 811.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含至少1个2′-脱氧。

[5655] 812.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含至少1个2′-脱氧,其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处。

[5656] 813.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含至少1个2′-脱氧,其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处,其中所述2′-脱氧基可以进一步修饰以包含作为GalNAc部分的附加的化学部分。

[5657] 814.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含至少1个2′-脱氧,其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处,其中所述2′-脱氧基可以进一步修饰以包含接头。

[5658] 815.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含至少1个2′-脱氧,其中至少1个2′-脱氧在种子后区域的最3′位置处,其中所述2′-脱氧基可以进一步修饰以包含接头和作为GalNAc部分的附加的化学部分。

[5659] 816.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含作为GalNAc部分的附加的化学部分。

[5660] 817.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含选自以下的作为GalNAc部分的附加的化学部分:靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质。

[5661] 818.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述种子后区域包含GalNAc部分。

[5662] 819.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽。

[5663] 820.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-OMe。

[5664] 821.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示

的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N27是2′-OMe。

[5665] 822.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26和N27各自是2′-OMe。

[5666] 823.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧。

[5667] 824.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T。

[5668] 825.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含接头、GalNAc部分或接头和GalNAc部分。

[5669] 826.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含不可切割接头、GalNAc部分或不可切割接头和GalNAc部分。

[5670] 827.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含接头、GalNAc部分或接头和GalNAc部分。

[5671] 828.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的接头、与所述碱基缀合的GalNAc部分或与所述碱基缀合的接头和GalNAc部分。

[5672] 829.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的接头、与所述碱基缀合的GalNAc部分或与所述碱基缀合的接头和GalNAc部分。

[5673] 830.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的不可切割接头、与所述碱基缀合的GalNAc部分或与所述碱基缀合的不可切割接头和GalNAc部分。

[5674] 831.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的不可切割接头、与所述碱基缀合的GalNAc部分或与所述碱基缀合的不可切割接头和GalNAc部分。

[5675] 832.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含接头、碳水化合物或接头和碳水化合物。

[5676] 833.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含不可切割接头、碳水化合物或不可切割接头和碳水化合物。

[5677] 834.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含接头、碳水化合物或接头和碳水化合物。

[5678] 835.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的接头、与所述碱基缀合的碳水化合物或与所述碱基缀合的接头和碳水化合物。

[5679] 836.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的接头、与所述碱基缀合的碳水化合物或与所述碱基缀合的接头和碳水化合物。

[5680] 837.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的不可切割接头、与所述碱基缀合的碳水化合物或与所述碱基缀合的不可切割接头和碳水化合物。

[5681] 838.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的碱基缀合的不可切割接头、与所述碱基缀合的碳水化合物或与所述碱基缀合的不可切割接头和碳水化合物。

[5682] 839.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含接头、碳水化合物或接头和碳水化合物。

[5683] 840.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz＝1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中N26是2′-脱氧T,其还包含不可切割接头、碳水化合物或不可切割接头和碳水化合物。

[5684] 841.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含接头、碳水化合物或接头和碳水化合物。

[5685] 842.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物。

[5686] 843.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物。

[5687] 844.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物。

[5688] 845.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物。

[5689] 846.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是磷酸二酯。

[5690] 847.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是磷酸二酯。

[5691] 848.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是磷酸二酯。

[5692] 849.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是磷酸二酯。

[5693] 850.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[5694] 851.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[5695] 852.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,所述寡核苷酸的倒数第二个核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[5696] 853.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的核苷酸包含与所述核苷酸的核苷酸间键联缀合的不可切割接头、与核苷酸间键联缀合的碳水化合物或与核苷酸间键联缀合的不可切割接头和碳水化合物,其中所述核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[5697] 854.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含GaNC6T。

[5698] 855.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中从5′-末端到3′-末端计数,倒数第二个核苷酸包含GaNC6T。

[5699] 856.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含脂质。

[5700] 857.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含直接或通过接头与碱基缀合的脂质。

[5701] 858.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含直接或通过接头与碱基缀合的脂质,其中所述碱基是T。

[5702] 859.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含直接与碱基缀合的脂质,其中所述碱基是T。

[5703] 860.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含通过接头与碱基缀合的脂质,其中所述碱基是T。

[5704] 861.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含lmU。

[5705] 862.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含GalNAc部分和脂质。

[5706] 863.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含GalNAc部分和lmU。

[5707] 864.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸还包含GaNC6T和lmU。

[5708] 865.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由以下表示的3′-末端二核苷酸:-(N26-PX26-N27-PX27)yz,其中yz=1,并且其中所述RNAi剂不包含3′-末端帽,并且其中(N26-PX26-N27-PX27)yz由式VI-a或VI-b的结构表示,其中yz=1,并且Th和Ur=核碱基胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[5709] 866.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-OMe并且N27是2′-OMe。

[5710] 867.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧并且N27是2′-OMe。

[5711] 868.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧并且N27是2′-OMe,并且其中N26包含接头。

[5712] 869.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,并且其中N26包含接头。

[5713] 870.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧并且N27是2′-OMe,并且其中N26包含与附加的化学部分缀合的接头。

[5714] 871.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧T并且N27是2′-OMe U,并且其中N26包含与附加的化学部分缀合的接头。

[5715] 872.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,并且其中N26包含与选自以下的附加的化学部分缀合接头:靶向部分、脂质、碳水化合物和GalNAc部分。

[5716] 873.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧并且N27是2′-OMe,并且其中N26包含与选自以下的附加的化学部分缀合接头:靶向部分、脂质、碳水化合物和GalNAc部分。

[5717] 874.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含由(N26-PX26-N27-PX27)yz表示的3′-末端核苷酸,其中yz=1,N26是2′-脱氧T并且N27是2′-OMe U,并且其中N26包含与选自以下的附加的化学部分缀合接头:靶向部分、脂质、碳水化合物和GalNAc部分。

[5718] 875.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其还包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[5719] 876.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于胃肠外施用。

[5720] 877.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是液体。

[5721] 878.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是pH为约5-8的液体。

[5722] 879.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是适用于递送至受试者的液体。

[5723] 880.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是固体。

[5724] 881.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是粉末。

[5725] 882.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物是粉饼。

[5726] 883.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含冻干保护剂。

[5727] 884.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物被放置在容器内。

[5728] 885.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与碱基连接的GalNAc部分。

[5729] 886.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过接头与碱基连接的GalNAc部分。

[5730] 887.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过不可切割接头与碱基连接的GalNAc部分。

[5731] 888.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过氨基修饰接头与碱基连接的GalNAc部分。

[5732] 889.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过接头在寡核苷酸的倒数第二个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5733] 890.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过不可切割接头在寡核苷酸的倒数第二个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5734] 891.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过氨基修饰接头在寡核苷酸的倒数第二个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5735] 892.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过接头在寡核苷酸的倒数第三个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5736] 893.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过不可切割接头在寡核苷酸的倒数第三个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5737] 894.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过氨基修饰接头在寡核苷酸的倒数第三个核苷酸(从5至3′计数)处与碱基连接的GalNAc部分。

[5738] 895.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与第二寡核苷酸缀合。

[5739] 896.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够指导RNA干扰并且与第二寡核苷酸缀合,所述第二寡核苷酸也能够指导RNA干扰。

[5740] 897.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够指导RNA干扰并且与第二寡核苷酸缀合,所述第二寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低。

[5741] 898.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低并且与第二寡核苷酸缀合,所述第二寡核苷酸能够指导RNA干扰。

[5742] 899.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够指导RNA酶H

介导的敲低和/或RNA干扰并且与第二寡核苷酸缀合，所述第二寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰。

[5743] 900.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸通过接头与第二寡核苷酸缀合。

[5744] 901.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够指导RNA干扰并且通过接头与第二寡核苷酸缀合，所述第二寡核苷酸也能够指导RNA干扰。

[5745] 902.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够指导RNA干扰并且通过接头与第二寡核苷酸缀合，所述第二寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低。

[5746] 903.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低并且通过接头与第二寡核苷酸缀合，所述第二寡核苷酸能够指导RNA干扰。

[5747] 904.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰并且通过接头与第二寡核苷酸缀合，所述第二寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低和/或RNA干扰。

[5748] 905.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-Me OH、5′-Me PO、5′-Me PS或5′-Me PH。

[5749] 906.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-Me OH、5′-Me PO、5′-Me PS或5′-Me PH。

[5750] 907.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-Me OH DNA T、5′-Me PO DNA T、5′-Me PS DNA T或5′-Me PH DNA T。

[5751] 908.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-Me OH DNA T、5′-Me PO DNA T、5′-Me PS DNA T或5′-Me PH DNA T。

[5752] 909.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中PX0-N1-是以下任一个：5′-Me OH DNA T、5′-Me PO DNA T、5′-Me PS DNA T或5′-Me PH DNA T。

[5753] 910.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-(R)-Me OH、5′-(R)-Me PO、5′-(R)-Me PS或5′-(R)-Me PH。

[5754] 911.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-(R)-Me OH、5′-(R)-Me PO、5′-(R)-Me PS或5′-(R)-Me PH。

[5755] 912.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-(R)-Me OH DNA T、5′-(R)-Me PO DNA T、5′-(R)-Me PS DNA T或5′-(R)-Me PH DNA T。

[5756] 913.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-(R)-Me OH DNA T、5′-(R)-Me PO DNA T、5′-(R)-Me PS DNA T或5′-(R)-Me PH DNA T。

[5757] 914.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中PX0-N1-是以下任一个：5′-(R)-Me OH DNA T、5′-(R)-Me PO DNA T、5′-(R)-Me PS DNA T或5′-(R)-Me PH DNA T。

[5758] 915.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-(S)-Me OH、5′-(S)-Me PO、5′-(S)-Me PS或5′-(S)-Me PH。

[5759] 916.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-(S)-Me OH、5′-(S)-Me PO、5′-(S)-Me PS或5′-(S)-Me PH。

[5760] 917.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-(S)-Me

OH DNA T、5′-(S)-Me PO DNA T、5′-(S)-Me PS DNA T或5′-(S)-Me PH DNA T。

[5761] 918.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含5′-(S)-Me OH DNA T、5′-(S)-Me PO DNA T、5′-(S)-Me PS DNA T或5′-(S)-Me PH DNA T。

[5762] 919.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中PXO-N1-是以下任一个：5′-(S)-Me OH DNA T、5′-(S)-Me PO DNA T、5′-(S)-Me PS DNA T或5′-(S)-Me PH DNA T。

[5763] 920.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含以下任一种的结构：C3PO、Mod022、POMod023、PXMod023、PHMod023、V-a至V-e中的任一个、II-a至II-l中的任一个或III-a至III-l中的任一个。

[5764] 921.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含以下任一种的结构：C3PO、Mod022、POMod023、PXMod023、PHMod023、V-a至V-e中的任一个、II-a至II-l中的任一个或III-a至III-l中的任一个。

[5765] 922.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含以下任一种的结构：C3PO、Mod022、POMod023、PXMod023、PHMod023、V-a至V-e中的任一个、II-a至II-l中的任一个或III-a至III-l中的任一个。

[5766] 923.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中PXO-N1-是以下任一个：以下任一种的结构：C3PO、Mod022、POMod023、PXMod023、PHMod023、V-a至V-e中的任一个、II-a至II-l中的任一个或III-a至III-l中的任一个。

[5767] 924.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′-末端核苷酸(5′-末端处的核苷酸)是DNA。

[5768] 925.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′-末端核苷酸(5′-末端处的核苷酸)是DNA T。

[5769] 926.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′-末端核苷酸(5′-末端处的核苷酸)是2′-OMe。

[5770] 927.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的5′-末端核苷酸(5′-末端处的核苷酸)是2′-F。

[5771] 928.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含以下任一种的结构：5′-OH DNA、5′-OH DNA T、5′-PO DNA、5′-PO DNA T、5′-PO 2′OMe、5′OH 2′-OMe、5′-OH 2′-F、5′-PO 2′-F。

[5772] 929.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含5′-末端区域，其包含以下任一种的结构：5′-OH DNA、5′-OH DNA T、5′-PO DNA、5′-PO DNA T、5′-PO 2′OMe、5′OH 2′-OMe、5′-OH 2′-F、5′-PO 2′-F。

[5773] 930.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中PXO-N1-是以下任一个：以下任一种的结构：5′-OH DNA、5′-OH DNA T、5′-PO DNA、5′-PO DNA T、5′-PO 2′OMe、5′OH 2′-OMe、5′-OH 2′-F、5′-PO 2′-F。

[5774] 931.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含两个2′-F。

[5775] 932.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中从5′末端计数，所述寡核苷酸在位置2处包含2′-F，并且在位置14处包含2′-F。

[5776] 933.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含脂质。

[5777] 934.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含与碱基缀合的脂质。

[5778] 935.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过接头与碱基缀合的脂质。

[5779] 936.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含通过接头从5′末端计数在位置9和/或11处与碱基缀合的脂质。

[5780] 937.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制。

[5781] 938.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制并且具有包含与病症相关或相关联的突变型序列相匹配的位置的碱基序列,所述位置与所述疾病不相关或不相关联的野生型序列不匹配。

[5782] 939.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制并且具有包含与病症相关或相关联的突变型序列相匹配的位置的碱基序列,所述位置与所述疾病不相关或不相关联的野生型序列不匹配,其中所述位置是从5′末端计数的位置14或17。

[5783] 940.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够介导等位基因特异性抑制并且具有包含与病症相关或相关联的突变型序列相匹配的两个位置的碱基序列,所述两个位置与所述疾病不相关或不相关联的野生型序列不匹配,其中所述位置是从5′末端计数的位置14或17。

[5784] 941.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够介导PNPLA3的等位基因特异性抑制。

[5785] 942.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的GC含量为约74%或更低。

[5786] 943.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的GC含量为约52%至约74%。

[5787] 944.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的GC含量为约55%至约74%。

[5788] 945.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少10个核苷酸的连续GC跨度。

[5789] 946.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少11个核苷酸的连续GC跨度。

[5790] 947.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低。

[5791] 948.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,并且其中所述寡核苷酸包含连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5792] 949.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低,并且其中所述寡核苷酸包含至少5个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5793] 950.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够同时指导

RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述寡核苷酸包含至少6个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5794] 951.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述寡核苷酸包含至少7个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5795] 952.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述寡核苷酸包含至少8个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5796] 953.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述寡核苷酸包含至少9个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5797] 954.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述寡核苷酸包含至少10个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5798] 955.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5799] 956.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少5个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5800] 957.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少6个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5801] 958.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少7个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5802] 959.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少8个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5803] 960.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少9个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5804] 961.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸能够同时指导RNA干扰和RNA酶H介导的敲低，并且其中所述种子后区域包含至少10个连续的2′-脱氧核苷酸的跨度。

[5805] 962.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含LNA。

[5806] 963.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含LNA和手性控制的核苷酸间键联。

[5807] 964.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含LNA和呈Sp

构型的硫代磷酸酯。

[5808] 965.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含LNA和呈Rp构型的硫代磷酸酯。

[5809] 966.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含LNA以及呈Rp构型的硫代磷酸酯和呈Sp构型的硫代磷酸酯。

[5810] 967.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述组合物或所述化合物的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个带非负电荷的核苷酸间键联。

[5811] 968.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中中性核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[5812] 969.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中中性核苷酸间键联是在其键联磷处独立于Rp或Sp的手性控制的核苷酸间键联。

[5813] 970.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联是氨基磷酸酯键联。

[5814] 971.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联包含胍部分。

[5815] 972.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I的结构或其盐形式。

[5816] 973.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构或其盐形式。

[5817] 974.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-1的结构或其盐形式。

[5818] 975.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式I-n-1的结构或其盐形式。

[5819] 976.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-2的结构或其盐形式。

[5820] 977.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自具有式I-n-2的结构或其盐形式。

[5821] 978.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-3的结构或其盐形式。

[5822] 979.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式I-n-3的结构或其盐形式。

[5823] 980.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-3的结构或其盐形式,其中一个-N(R′)$_2$中的一个R′和另一个-N(R′)$_2$中的一个R′与其居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个杂原子。

[5824] 981.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有各自独立地式I-n-3的结构或其盐形式,其中一个-N(R′)$_2$中的一个R′和另一个-N(R′)$_2$中的一个R′与其居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环,其除了所述居间原子之外,还具有0-10个杂原子。

[5825] 982.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-3的结构或其盐形式,其中一个-N(R′)$_2$中的一个R′和另一个-N(R′)$_2$中的一个R′与其居间原子一起形成具有不超过两个氮原子的任选取代的5元单环。

[5826] 983.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式I-n-3的结构或其盐形式,其中一个-N(R′)$_2$中的一个R′和另一个-N(R′)$_2$中的一个R′与其居间原子一起形成具有不超过两个氮原子的任选取代的5元单环。

[5827] 984.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述形成的环是饱和环。

[5828] 985.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述形成的环是部分不饱和的环。

[5829] 986.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II的结构或其盐形式。

[5830] 987.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II的结构或其盐形式。

[5831] 988.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-a-1的结构或其盐形式。

[5832] 989.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-a-1的结构或其盐形式。

[5833] 990.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-a-2的结构或其盐形式。

[5834] 991.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-a-2的结构或其盐形式。

[5835] 992.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-b-1的结构或其盐形式。

[5836] 993.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-b-1的结构或其盐形式。

[5837] 994.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-b-2的结构或其盐形式。

[5838] 995.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-b-2的结构或其盐形式。

[5839] 996.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-c-1的结构或其盐形式。

[5840] 997.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-c-1的结构或其盐形式。

[5841] 998.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-c-2的结构或其盐形式。

[5842] 999.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-c-2的结构或其盐形式。

[5843] 1000.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-d-1的结构或其盐形式。

[5844] 1001.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-d-1的结构或其盐形式。

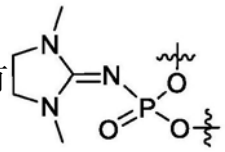
[5845] 1002.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有式II-d-2的结构或其盐形式。

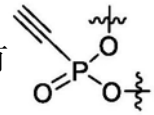
[5846] 1003.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自独立地具有式II-d-2的结构或其盐形式。

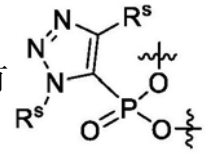
[5847] 1004.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联各自具有相同的结构。

[5848] 1005.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中,如果适用,所述多个寡核苷酸中的不是带非负电荷的核苷酸间键联的核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构。

[5849] 1006.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中,所述多个寡核苷酸中的核苷酸间键联各自独立地具有式I的结构。

[5850] 1007.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。

[5851] 1008.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。

[5852] 1009.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中带非负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。

[5853] 1010.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中对于不是带非负电荷的核苷酸间键联的具有式I或其盐形式的每个核苷酸间键联,X独立地是O或S,并且-L^s-R^5是-H(分别是天然磷酸酯键联或硫代磷酸酯键联)。

[5854] 1011.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸中的硫代磷酸酯键联,如果有的话,各自独立地是手性控制的核苷酸间键联。

[5855] 1012.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中至少一个带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的寡核苷酸组合物。

[5856] 1013.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中至少一个带非负电荷的核苷酸间键联是手性控制的寡核苷酸组合物。

[5857] 1014.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中一个或多个非中性核苷酸间键联在所述组合物的条件下独立地作为盐形

式存在。

[5858] 1015.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中一个或多个带负电的核苷酸间键联在所述组合物的条件下独立地作为盐形式存在。

[5859] 1016.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中一个或多个带负电的核苷酸间键联在所述组合物的条件下独立地作为金属盐存在。

[5860] 1017.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中带负电的核苷酸间键联在所述组合物的条件下各自独立地作为金属盐存在。

[5861] 1018.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中带负电的核苷酸间键联在所述组合物的条件下各自独立地作为钠盐存在。

[5862] 1019.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中所述多个寡核苷酸作为盐存在,其中带负电荷的核苷酸间键联各自独立地是天然磷酸酯键联(其中性形式是-O-P(O)(OH)-O)或硫代磷酸酯核苷酸间键联(其中性形式是-O-P(O)(SH)-O)。

[5863] 1020.如前述实施方案中任一项所述的组合物或化合物,其中Z是$-L^3-G-$。

[5864] 1021.如实施方案1020所述的组合物或化合物,其中G与P^L连接。

[5865] 1022.如实施方案1020-1021中任一项所述的组合物或化合物,其中G是-O-。

[5866] 1023.如实施方案1020-1021中任一项所述的组合物或化合物,其中G是-S-。

[5867] 1024.如实施方案1020-1021中任一项所述的组合物或化合物,其中G是-N(R′)-。

[5868] 1025.如实施方案1020-1021中任一项所述的组合物或化合物,其中G是-NH-。

[5869] 1026.如实施方案1020-1025中任一项所述的组合物或化合物,其中L^3是任选取代的亚甲基。

[5870] 1027.如实施方案1020-1025中任一项所述的组合物或化合物,其中L^3是$-C(R')_2-$。

[5871] 1028.如实施方案1020-1025中任一项所述的组合物或化合物,其中L^3是$-CH_2-$。

[5872] 1029.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列、结构或形式(或其部分)。

[5873] 1030.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列、结构或形式(或其部分),其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5874] 1031.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何结构中的两个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样

式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5875] 1032.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何结构中的三个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5876] 1033.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何结构中的四个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5877] 1034.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何结构中的五个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5878] 1035.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列和本文公开的任何结构,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5879] 1036.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列和本文公开的任何结构中的两个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5880] 1037.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列和本文公开的任何结构中的三个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5881] 1038.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列和本文公开的任何结构中的四个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末

端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5882] 1039.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列和本文公开的任何结构中的五个或更多个,其中结构是本文公开的任何5′-末端结构;5′-末端区域;第一区域;第二区域;和3′-末端区域(其可以是3′-末端二核苷酸和/或3′-末端帽);任选的附加的化学部分(包括但不限于靶向部分、碳水化合物、GalNAc部分和脂质);立体化学或立体化学样式;修饰或修饰样式;核苷酸间键联或核苷酸间键联样式;糖的修饰或糖的修饰样式;碱基的修饰或碱基的修饰样式。

[5883] 1040.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中还包含的第二寡核苷酸至少部分互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸至少部分形成双链体。

[5884] 1041.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中还包含的第二寡核苷酸至少部分互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸至少部分形成双链寡核苷酸。

[5885] 1042.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中还包含的第二寡核苷酸互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸形成双链体。

[5886] 1043.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中还包含的第二寡核苷酸互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸形成双链寡核苷酸。

[5887] 1044.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物被放置在容器内,其中所述容器是小瓶。

[5888] 1045.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物被放置在容器内,其中所述容器是注射器。

[5889] 1046.一种如前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[5890] 1047.一种用于治疗受试者中的ACVR2B相关病症的方法,其包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向ACVR2B。

[5891] 1048.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述ACVR2B相关病症选自:肌肉骨骼疾病或病症;肌肉萎缩或营养不良;由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩:用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗,由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配,或肌病,诸如肌强直;先天性肌病,包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,诸如由糖原或脂质储存疾病引起的;皮肌炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿;肌肉营养不良综合征,诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病;骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症;因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩:成人运动神经元疾病、

婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;以及导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[5892] 1049.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5893] 1050.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗ACVR2B相关病症的步骤。

[5894] 1051.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向ACVR2B的寡核苷酸。

[5895] 1052.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5896] 1053.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述寡核苷酸特异性地靶向ACVR2B。

[5897] 1054.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述ACVR2B相关病症选自:肌肉骨骼疾病或病症;肌肉萎缩或营养不良;由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩:用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗,由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配,或肌病,诸如肌强直;先天性肌病,包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,诸如由糖原或脂质储存疾病引起的;皮肌炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿;肌肉营养不良综合征,诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病;骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症;因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩:成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中

度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;以及导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[5898] 1055.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5899] 1056.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗ACVR2B相关病症的步骤。

[5900] 1057.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向ACVR2B的寡核苷酸。

[5901] 1058.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5902] 1059.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述靶基因是ACVR2B,并且所述寡核苷酸特异性地靶向ACVR2B。

[5903] 1060.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗ACVR2B相关病症的药物组合物中的用途。

[5904] 1061.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗ACVR2B相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5905] 1062.一种用于治疗受试者中的APOB相关病症的方法,其包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向APOB。

[5906] 1063.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述APOB相关病症选自:代谢疾病、心血管疾病、动脉粥样硬化、中风、心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病(CHD)、血脂异常、HDL/LDL胆固醇失衡、高脂血症、家族性高脂血症(FCHL)、获得性高脂血症、他汀类药物耐药的高胆固醇血症、低β脂蛋白血症、高胆固醇血症、脂质诱导的内质网应激、糖尿病和胰岛素抵抗。

[5907] 1064.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5908] 1065.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗APOB相关病症的步骤。

[5909] 1066.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向APOB的寡核苷酸。

[5910] 1067.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5911] 1068.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括

向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，其中所述寡核苷酸特异性地靶向APOB。

[5912] 1069.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述APOB相关病症选自：代谢疾病、心血管疾病、动脉粥样硬化、中风、心脏病、冠状动脉疾病(CAD)、冠心病(CHD)、血脂异常、HDL/LDL胆固醇失衡、高脂血症、家族性高脂血症(FCHL)、获得性高脂血症、他汀类药物耐药的高胆固醇血症、低β脂蛋白血症、高胆固醇血症、脂质诱导的内质网应激、糖尿病和胰岛素抵抗。

[5913] 1070.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5914] 1071.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗APOB相关病症的步骤。

[5915] 1072.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述第二药剂包含特异性地靶向APOB的寡核苷酸。

[5916] 1073.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5917] 1074.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法，其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，其中所述靶基因是APOB，并且所述寡核苷酸特异性地靶向APOB。

[5918] 1075.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗APOB相关病症的药物组合物中的用途。

[5919] 1076.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗APOB相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5920] 1077.一种用于治疗受试者中的APOC3相关病症的方法，其包括以下步骤：向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸特异性地靶向APOC3。

[5921] 1078.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中APOC3相关病症选自：动脉粥样硬化或血脂异常、甘油三酯水平升高、胆固醇水平升高、游离脂肪酸升高和糖尿病。

[5922] 1079.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5923] 1080.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗APOC3相关病症的步骤。

[5924] 1081.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述第二药剂包含特异性地靶向APOC3的寡核苷酸。

[5925] 1082.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5926] 1083.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，其中所述寡核苷酸

特异性地靶向APOC3。

[5927] 1084.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中APOC3相关病症选自：动脉粥样硬化或血脂异常、甘油三酯水平升高、胆固醇水平升高、游离脂肪酸升高和糖尿病。

[5928] 1085.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5929] 1086.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗APOC3相关病症的步骤。

[5930] 1087.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述第二药剂包含特异性地靶向APOC3的寡核苷酸。

[5931] 1088.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5932] 1089.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法，其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，其中所述靶基因是APOC3，并且所述寡核苷酸特异性地靶向APOC3。

[5933] 1090.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗APOC3相关病症的药物组合物中的用途。

[5934] 1091.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗APOC3相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5935] 1092.一种用于治疗受试者中的KRT14相关病症的方法，其包括以下步骤：向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸特异性地靶向KRT。

[5936] 1093.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述KRT14相关病症选自：单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[5937] 1094.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5938] 1095.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗KRT14相关病症的步骤。

[5939] 1096.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述第二药剂包含特异性地靶向KRT的寡核苷酸。

[5940] 1097.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5941] 1098.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤，其中所述寡核苷酸特异性地靶向KRT。

[5942] 1099.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述KRT14相关病症选自：单纯大疱性表皮松解症和网状色素性皮病。

[5943] 1100.如前述实施方案中任一项所述的方法，其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5944] 1101.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗KRT14相关病症的步骤。

[5945] 1102.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向KRT的寡核苷酸。

[5946] 1103.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5947] 1104.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述靶基因是KRT14,并且所述寡核苷酸特异性地靶向KRT。

[5948] 1105.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗KRT14相关病症的药物组合物中的用途。

[5949] 1106.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗KRT14相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5950] 1107.一种用于治疗受试者中的肌肉生成抑制素相关病症的方法,其包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向肌肉生成抑制素。

[5951] 1108.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述肌肉生成抑制素相关病症选自:肌肉骨骼疾病或病症;肌肉萎缩或营养不良;由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩:用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗,由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配,或肌病,诸如肌强直;先天性肌病,包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,诸如由糖原或脂质储存疾病引起的;皮肌炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿;肌肉营养不良综合征,诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病;骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症;因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩:成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;以及导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[5952] 1109.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接

受的载体。

[5953] 1110.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗肌肉生成抑制素相关病症的步骤。

[5954] 1111.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。

[5955] 1112.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5956] 1113.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述寡核苷酸特异性地靶向肌肉生成抑制素。

[5957] 1114.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述肌肉生成抑制素相关病症选自:肌肉骨骼疾病或病症;肌肉萎缩或营养不良;由于以下任一个或与之相关联的肌肉萎缩:用诸如皮质醇、地塞米松、倍他米松、强的松、甲基强的松龙或波尼松龙等的糖皮质激素的治疗,由于神经创伤或因为退化性、代谢性或炎性神经病(例如吉兰-巴雷综合症、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配,或肌病,诸如肌强直;先天性肌病,包括奈玛琳肌病、多/小核肌病和肌小管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,诸如由糖原或脂质储存疾病引起的;皮肌炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿;肌肉营养不良综合征,诸如杜氏、贝克尔、强直性、面肩胛肱骨、埃-德型、眼咽、肩胛肱骨、肢带、福山型、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病;骨质疏松、骨折、身材矮小或侏儒症;因为以下的或与之相关联的肌肉萎缩:成人运动神经元疾病、婴儿脊髓性肌肉萎缩、肌肉萎缩性侧索硬化症、青少年脊髓性肌肉萎缩、多灶性传导阻滞的自身免疫性运动神经病、中风或脊髓损伤引起的麻痹、创伤引起的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿不活动、非自愿不活动、代谢压力或营养不足、癌症、艾滋病、禁食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌张力低下、中枢核心疾病、烧伤、慢性阻塞性肺疾病、肝病(诸如纤维化、肝硬化等实例)、败血症、肾功能衰竭、充血性心力衰竭、衰老、太空旅行或在零重力环境中度过时间;肌肉减少症、皮肤萎缩、肌肉耗损、脑萎缩、动脉粥样硬化、动脉硬化、肺气肿、骨质疏松、骨关节炎、免疫功能低下、高血压、痴呆、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、白内障、年龄相关性黄斑变性、前列腺癌、中风、预期寿命缩短、虚弱、记忆力减退、皱纹、肾功能受损和年龄相关性听力丧失;代谢性病症,包括II型糖尿病、代谢综合征、高血糖症和肥胖症;或急性和/或慢性肾脏疾病或衰竭、肝纤维化或肝硬化、癌症(诸如乳腺癌)、帕金森氏病;恶病质、与类风湿性关节炎相关联的恶病质以及与癌症相关联的恶病质;与神经元死亡相关联的病状,诸如ALS、脑萎缩或痴呆和贫血;以及导致或与肌肉萎缩相关的病症。

[5958] 1115.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5959] 1116.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗肌肉生成抑制素相关病症的步骤。

[5960] 1117.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向肌肉生成抑制素的寡核苷酸。

[5961] 1118.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5962] 1119.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述靶基因是肌肉生成抑制素,并且所述寡核苷酸特异性地靶向肌肉生成抑制素。

[5963] 1120.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肌肉生成抑制素相关病症的药物组合物中的用途。

[5964] 1121.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗肌肉生成抑制素相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5965] 1122.一种用于治疗受试者中的PCSK9相关病症的方法,其包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向PCSK9。

[5966] 1123.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述PCSK9相关病症选自:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[5967] 1124.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5968] 1125.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗PCSK9相关病症的步骤。

[5969] 1126.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向PCSK9的寡核苷酸。

[5970] 1127.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5971] 1128.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述寡核苷酸特异性地靶向PCSK9。

[5972] 1129.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述PCSK9相关病症选自:动脉粥样硬化;高脂蛋白血症;高胆固醇血症;心血管疾病;肥胖;高血压;总胆固醇水平升高;非高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平升高;低密度脂蛋白(LDL-C)水平升高;载脂蛋白B100(APOB100)水平升高;高脂血症;血脂异常;动脉粥样硬化;心血管疾病;冠心病(CHD);原发性高胆固醇血症;家族性、非家族性高胆固醇血症;杂合性家族性高胆固醇血症(heFH);他汀类药物无法控制的高胆固醇血症;和对他汀类药物有耐药性的高胆固醇血症。

[5973] 1130.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5974] 1131.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂

以治疗PCSK9相关病症的步骤。

[5975] 1132.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向PCSK9的寡核苷酸。

[5976] 1133.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5977] 1134.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述靶基因是PCSK9,并且所述寡核苷酸特异性地靶向PCSK9。

[5978] 1135.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗PCSK9相关病症的药物组合物中的用途。

[5979] 1136.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗PCSK9相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5980] 1137.一种用于治疗受试者中的PNPLA3相关病症的方法,其包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向PNPLA3。

[5981] 1138.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述PNPLA3相关病症选自:肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎和非酒精性脂肪肝病。

[5982] 1139.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5983] 1140.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗PNPLA3相关病症的步骤。

[5984] 1141.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向PNPLA3的寡核苷酸。

[5985] 1142.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5986] 1143.一种降低受试者中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,包括向所述受试者施用治疗有效量的前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述寡核苷酸特异性地靶向PNPLA3。

[5987] 1144.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述PNPLA3相关病症选自:肝脏疾病、脂肪肝、脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎和非酒精性脂肪肝病。

[5988] 1145.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

[5989] 1146.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二药剂以治疗PNPLA3相关病症的步骤。

[5990] 1147.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述第二药剂包含特异性地靶向PNPLA3的寡核苷酸。

[5991] 1148.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述组合物和所述第二药剂的步骤是同时、并发、分开或顺序的。

[5992] 1149.一种降低细胞中的靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,其包括向所述细胞施用前述实施方案中任一项所述的组合物的步骤,其中所述靶基因是PNPLA3,并且所述寡核苷酸特异性地靶向PNPLA3。

[5993] 1150.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗PNPLA3相关病症的药物组合物中的用途。

[5994] 1151.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗PNPLA3相关病症的药物组合物或药物中的用途。

[5995] 1152.前述实施方案中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐在制备或制造用于治疗病症的药物组合物或药物中的用途。

[5996] 1153.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联。

[5997] 1154.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基在种子区域或种子后区域中。

[5998] 1155.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基在种子区域中。

[5999] 1156.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基在种子后区域中。

[6000] 1157.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基位于从寡核苷酸的5′末端计数的位置9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20中的任一个处。

[6001] 1158.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含与所述靶基因的野生型序列错配的碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基位于从寡核苷酸的5′末端计数的位置14处。

[6002] 1159.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联。

[6003] 1160.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基中的至少一个在种子区域或种子后区域中。

[6004] 1161.如前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基,但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基,所述突变型序列与疾病或病症相关联,其中所述碱基中的至少一个在种

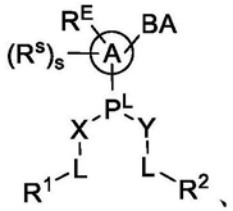
子区域中。

[6005] 1162.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基，但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基，所述突变型序列与疾病或病症相关联，其中所述碱基中的至少一个在种子后区域中。

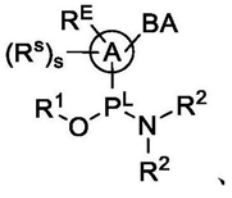
[6006] 1163.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基，但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基，所述突变型序列与疾病或病症相关联，其中所述碱基中的至少一个位于从寡核苷酸的5′末端计数的位置9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20中的任一个处。

[6007] 1164.如前述实施方案中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含各自与所述靶基因的野生型序列错配的两个或更多个碱基，但不包含与所述靶基因的突变型序列错配的碱基，所述突变型序列与疾病或病症相关联，其中所述碱基中的一个位于从寡核苷酸的5′末端计数的位置14处。

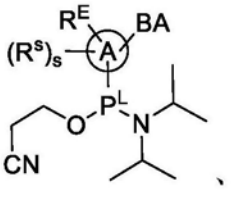
[6008] 1165.一种化合物，其具有选自以下的式的结构：



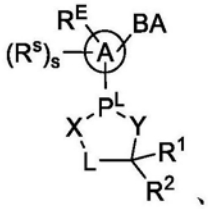
P-I、



P-II、

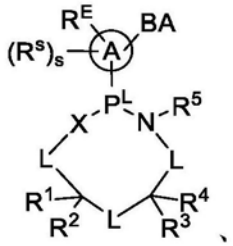


P-III、

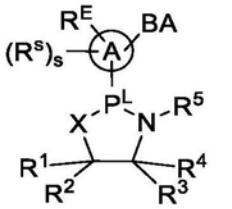


P-IV、

[6009]

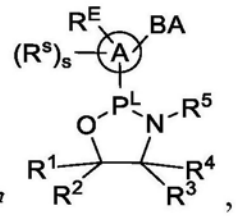


P-V、



P-VI

和



P-VII，

[6010] 或其盐，其中：

[6011] R^E是5′-末端基团；

[6012] BA各自独立地是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基、具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基、天然核碱基部分和修饰的核碱基部分；

[6013] R^s各自独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-L-R′、-L-OR′、-L-SR′、-L-N(R′)$_2$、-O-L-OR′、-O-L-SR′或-O-L-N(R′)$_2$；

[6014] R^1、R^2、R^3、R^4和R^5各自独立地是R^s；

[6015] s是0-20；

[6016] L各自独立地是共价键，或者选自以下的二价的、任选取代的、直链或支链基团：C_{1-30}脂族基团和具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被以下替代：C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}亚烯基、-C≡C-、-C(R′)$_2$-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)O-、-S(O)-、-S

$(O)_2$-、-$S(O)_2N(R')$-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')$[B(R')_3]$-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-或-OP(OR')$[B(R')_3]$O-；并且一个或多个碳原子任选且独立地被Cy^L替代；

[6017] Cy^L各自独立地是选自以下的任选取代的四价基团：C_{3-20}脂环族环、C_{6-20}芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

[6018] 环A各自独立地是具有0-10个杂原子的任选取代的3-20元单环、双环或多环；

[6019] P^L是P(=W)、P或P→$B(R')_3$；

[6020] W是O、S或Se；

[6021] X和Y各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[6022] R'各自独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR或-$S(O)_2$R；

[6023] R各自独立地是-H或选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂族、具有1-10个杂原子的C_{1-30}杂脂族、C_{6-30}芳基、C_{6-30}芳基脂族、具有1-10个杂原子的C_{6-30}芳基杂脂族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基和具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或者

[6024] 两个R基团任选且独立地一起形成共价键，或者：

[6025] 同一原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与所述原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述原子外，还具有0-10个杂原子；或者

[6026] 在两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选且独立地与它们的居间原子一起形成任选取代的3-30元单环、双环或多环，其除了所述居间原子之外，还具有0-10个杂原子。

[6027] 1166.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-I的结构。

[6028] 1167.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-II的结构。

[6029] 1168.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-III的结构。

[6030] 1169.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-IV的结构。

[6031] 1170.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-V的结构。

[6032] 1171.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-VI的结构。

[6033] 1172.如实施方案1165所述的化合物，其中所述化合物式P-VII的结构。

[6034] 1173.如实施方案1165-1172中任一项所述的化合物，其中P^L是P=O。

[6035] 1174.如实施方案1165-1172中任一项所述的化合物，其中P^L是P=S。

[6036] 1175.如实施方案1165-1172中任一项所述的化合物，其中P^L是P。

[6037] 1176.如实施方案1165-1175中任一项所述的化合物，其中杂原子各自独立地选自氧、硫、氮、硅、硼和磷。

[6038] 1177.如实施方案1165-1176中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2各自独立地是氢或选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。

[6039] 1178.如实施方案1165-1176中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2各自独立地是选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。

[6040] 1179.如实施方案1165-1176中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是任选取代的C_{1-6}脂族，而另一个是任选取代的C_{6-14}芳基。

[6041] 1180.如实施方案1165-1176中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是任选取代的甲基，而另一个是任选取代的苯基。

[6042] 1181.如实施方案1165-1176中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是选自C_{1-6}脂族和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。

[6043] 1182.如实施方案1181所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是任选取代的苯基。

[6044] 1183.如实施方案1181所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是苯基。

[6045] 1184.如实施方案1181所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是任选取代的C_{1-6}脂族。

[6046] 1185.如实施方案1181所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是-$CH_2Si(R)_3$，其中-CH_2-是任选取代的。

[6047] 1186.如实施方案1181所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是氢，而另一个是-$CH_2SiMe(Ph)_2$。

[6048] 1187.如实施方案1165-1180中任一项所述的化合物，其中R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和或部分饱和的单环、双环或多环的3-10元环，其除了与R^5键合的氮之外，还具有0-5个杂原子。

[6049] 1188.如实施方案1165-1180中任一项所述的化合物，其中R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的3-7元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。

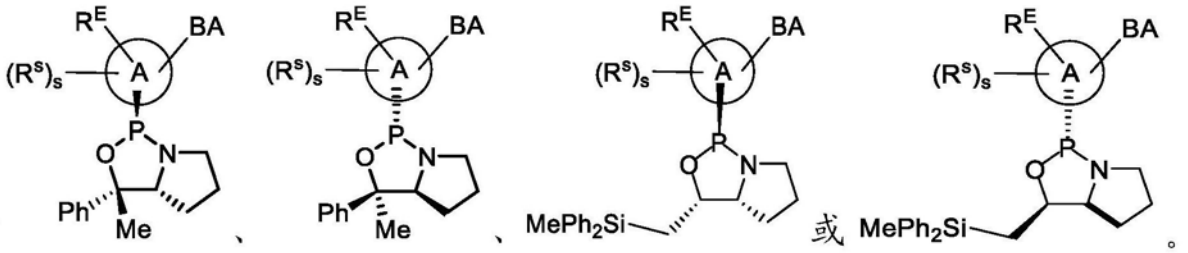
[6050] 1189.如实施方案1165-1180中任一项所述的化合物，其中R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的5-6元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。

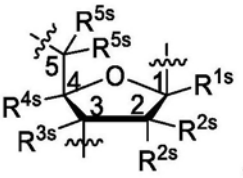
[6051] 1190.如实施方案1165-1180中任一项所述的化合物，其中R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成任选取代的饱和的单环的5元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。

[6052] 1191.如实施方案1165-1180中任一项所述的化合物，其中R^3和R^4中的一个是氢，而另一个与R^5一起形成饱和的单环的5元环，其除了与R^5键合的氮之外没有杂原子。

[6053] 1192.如实施方案1181-1191中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中是氢的一个与R^3和R^4中是氢的一个同构。

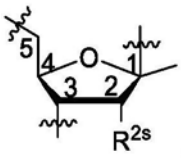
[6054] 1193.如实施方案1165-1177中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有结构

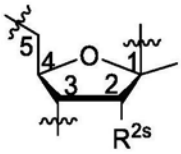


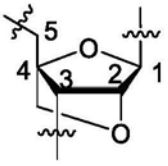
[6055] 1194.如实施方案1165-1193中任一项所述的化合物，其中环A是  其中：

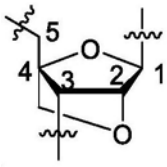
[6056] BA连接在C1处；

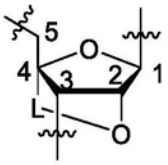
[6057] R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地是R^{s}。

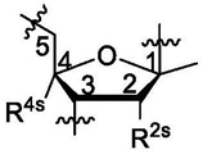
[6058] 1195.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是  。

[6059] 1196.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是  其中R^{2s}不是-OH。

[6060] 1197.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是任选取代的  。

[6061] 1198.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是  。

[6062] 1199.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是  。

[6063] 1200.如实施方案1194所述的化合物，其中环A是  其中R^{2s}和R^{4s}是R，并且两个R基团与其居间原子一起形成环。

[6064] 1201.如实施方案1165-1200中任一项所述的化合物，其中BA是选自以下的任选取代的基团：C_{1-30}脂环族、C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。

[6065] 1202.如实施方案1165-1200中任一项所述的化合物，其中BA是选自以下的任选取代的基团：C_{6-30}芳基、具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。

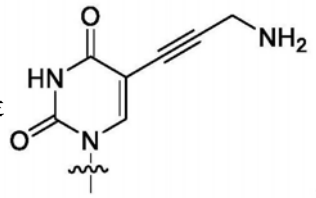
[6066] 1203.如实施方案1165-1200中任一项所述的化合物，其中BA是选自以下的任选取代的基团：具有1-10个杂原子的杂芳基和具有1-10个杂原子的C_{3-30}杂环基。

[6067] 1204.如实施方案1165-1200中任一项所述的化合物，其中BA是具有1-10个杂原子的C_{5-30}杂芳基。

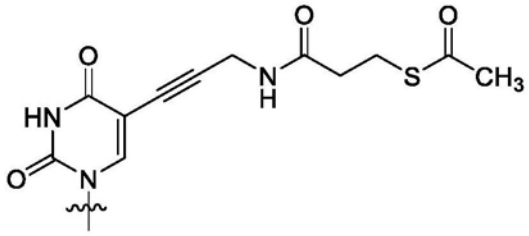
[6068] 1205.如实施方案1165-1204中任一项所述的化合物，其中BA是任选取代的或受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[6069] 1206.如实施方案1165-1204中任一项所述的化合物，其中BA是受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[6070] 1207.如实施方案1165-1204中任一项所述的化合物，其中BA是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[6071] 1208.如实施方案1165-1204中任一项所述的化合物，其中BA是  。

[6072] 1209.如实施方案1165-1204中任一项所述的化合物，其中BA是

 。

[6073] 1210.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P^{DB}，其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

[6074] 1211.如实施方案1210所述的化合物，其中R^E-(E)-CH=CH-P^{DB}，其中P^{DB}是磷酸酯基团或者其衍生物或生物电子等排体。

[6075] 1212.如实施方案1210-1211中任一项所述的化合物，其中P^{DB}是-OP(O)(OR)$_2$、-OP(O)(OR)(H)、-OP(O)(OR)(SR)、-OP(O)(OH)(OR)、-OP(O)(SH)(OR)、-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(XR)、-OP(O)(XR)-X-L-X-P(O)(XR)(R)、-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(R)、-OP(O)(XH)-X-L-X-P(O)(XH)(H)、-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)(R)、-OP(O)(XR)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(SR)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(OR)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)、-OP(O)(OH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(XR)$_2$、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OR)(XR)、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(XR)、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(OR)、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(SR)、-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(R)或-OP(O)(SH)-O-L-O-P(O)(OH)(H)。

[6076] 1213.如实施方案1212所述的化合物，其中P^{DB}中的X各自独立地是-O-、-S-或共价键。

[6077] 1214.如实施方案1212-1213中任一项所述的化合物，其中P^{DB}中的L各自独立地是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-或-N(R′)-替代。

[6078] 1215.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式。

[6079] 1216.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(XR)$_2$或其盐形式，其中X各自独立地是-O-、-S-或共价键。

[6080] 1217.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)$_2$或其盐形式。

[6081] 1218.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)(SR)或其盐形式。

[6082] 1219.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-P(O)(OR)(R)或其盐形式。

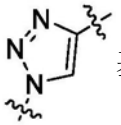
[6083] 1220.如实施方案1215-1219中任一项所述的化合物，其中R^E中的L各自独立地是共价键或二价的、任选取代的、直链或支链C_{1-6}脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-O-、-S-或-N(R′)-替代。

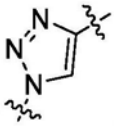
[6084] 1221.如实施方案1215-1220中任一项所述的化合物，其中R^E中的R是H。

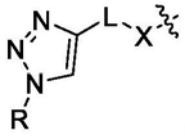
[6085] 1222.如实施方案1215-1220中任一项所述的化合物，其中R^E中的R是任选取代的C_{1-6}脂族。

[6086] 1223.如实施方案1165-1210中任一项所述的化合物，其中R^E是-X-L-R。

[6087] 1224.如实施方案1223或1224所述的化合物，其中R^E中的L包含任选取代的二价或多价  基团。

[6088] 1225.如实施方案1223或1224所述的化合物，其中R^E中的L包含任选取代的  基团。

[6089] 1226.如实施方案1223或1224所述的化合物，其中R^E中的L包含  基团。

[6090] 1227.如实施方案1165-1142中任一项所述的化合物，其中R^E是  。

[6091] 1228.如实施方案1155-1159中任一项所述的化合物，其中R^E中的X是-C(R)$_2$-。

[6092] 1229.如实施方案1155-1159中任一项所述的化合物，其中R^E中的X是-O-。

[6093] 1230.如实施方案1155-1159中任一项所述的化合物，其中R^E中的X是-S-。

[6094] 1231.如实施方案1155-1159中任一项所述的化合物，其中R^E中的X是-N(R)-。

[6095] 1232.如实施方案1155-1163所述的化合物，其中R^E中的R各自独立地是-H或者选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}烯丙基和C_{6-14}芳基的任选取代的基团。

[6096] 1233.如实施方案1165-1142中任一项所述的化合物，其中R^E是-CH_2OP(O)(OR)$_2$，其中R不是氢。

[6097] 1234.如实施方案1165-1142中任一项所述的化合物，其中R^E是-$CH_2OP(O)(OR)H$或其盐形式。

[6098] 1235.如实施方案1165-1142中任一项所述的化合物，其中R^E是-$CH_2OP(O)(OR)(SR)$或其盐形式。

[6099] 1236.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-OR^s。

[6100] 1237.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-OR^s，其中R^s不是氢。

[6101] 1238.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-OR^s，其中R^s不是羟基保护基团。

[6102] 1239.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中R^E是-L-OR^s，其中R^s是DMTr。

[6103] 1240.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-$C(R)_2$-O-，其中-$C(R)_2$-的R各自独立地是-H或任选取代的C_{1-4}脂族。

[6104] 1241.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是-H或任选取代的C_{1-4}脂族。

[6105] 1242.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是任选取代的C_{1-4}脂族。

[6106] 1243.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是C_{1-4}脂族或卤代脂族。

[6107] 1244.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是C_{1-3}脂族或卤代脂族。

[6108] 1245.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是C_{1-2}脂族或卤代脂族。

[6109] 1246.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是甲基。

[6110] 1247.如实施方案1236-1239中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-中的R是被一个或多个卤素取代的甲基。

[6111] 1248.如实施方案1236-1247中任一项所述的化合物，其中对于L，-O-与R^s连接。

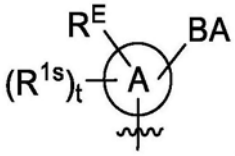
[6112] 1249.如实施方案1236-1248中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-具有R构型。

[6113] 1250.如实施方案1236-1248中任一项所述的化合物，其中R^E中的L是-CHR-O-，其中-CHR-具有S构型。

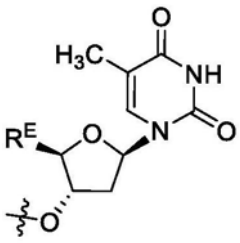
[6114] 1251.如实施方案1236-1248中任一项所述的化合物，其中R^E是-(R)-CH(Me)-ODMTr。

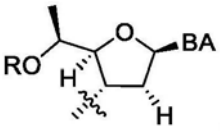
[6115] 1252.如实施方案1236-1248中任一项所述的化合物，其中R^E是-(S)-CH(Me)-ODMTr。

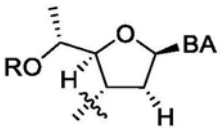
[6116] 1253.如实施方案1165-1252中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有

以下结构：  ，其中BA是T。

[6117] 1254.如实施方案1253所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：

 。

[6118] 1255.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  或其盐形式。

[6119] 1256.如实施方案1165-1209中任一项所述的化合物，其中包含R^E的5′-核苷具有以下结构：  或其盐形式。

[6120] 1257.如实施方案1255-1256中任一项所述的化合物，其中-OR不是-OH。

[6121] 1258.如实施方案1255-1256中任一项所述的化合物，其中-OR是受保护的羟基。

[6122] 1259.如实施方案1255-1256中任一项所述的化合物，其中-OR是-ODMTr。

[6123] 1260.如实施方案1255-1259中任一项所述的化合物，其中BA是任选受保护的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[6124] 1261.如实施方案1255-1259中任一项所述的化合物，其中BA是任选取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[6125] 1262.如实施方案1255-1259中任一项所述的化合物，其中BA是胸腺嘧啶。

[6126] 1263.如实施方案1165-1262中任一项所述的化合物，其中所述化合物的纯度为80%-100%。

[6127] 1264.如实施方案1165-1263中任一项所述的化合物，其中所述化合物的纯度为至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[6128] 1265.如实施方案1165-1263中任一项所述的化合物，其中所述化合物的纯度为至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[6129] 1266.如实施方案1165-1263中任一项所述的化合物，其中所述化合物的纯度为至少95%、96%、97%、98%或99%。

[6130] 1267.如实施方案1165-1266中任一项所述的化合物，其中所述化合物的纯非对映体纯度为80%-100%。

[6131] 1268.如实施方案1165-1266中任一项所述的化合物，其中所述化合物的非对映体纯度为至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[6132] 1269.如实施方案1165-1266中任一项所述的化合物，其中所述化合物的非对映体纯度为至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％。

[6133] 1270.如实施方案1165-1266中任一项所述的化合物，其中所述化合物的非对映体纯度为至少95％、96％、97％、98％或99％。

[6134] 实施例

[6135] 前述是本公开的某些非限制实施方案的描述。因此，应了解本文描述的本公开的实施方案仅仅是说明本公开的原理的应用。本文提及说明的实施方案的细节不旨在限制权利要求书的范围。

[6136] 用于制备寡核苷酸和寡核苷酸组合物的某些方法是本领域众所周知的，并且可以根据本公开使用，所述方法包括但不限于描述于WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2017/015555和WO/2017/062862中的那些方法，其各自的方法和试剂以引用的方式并入本文。

[6137] 申请人在本文中描述了所提供的寡核苷酸及其组合物的某些实例，以及某些所提供的寡核苷酸及其组合物的制备、评估、测定和使用等的方法。

[6138] 实施例1.用于评估寡核苷酸的示例性方案。

[6139] 如本领域普通技术人员所理解的，可以使用许多技术(例如，试剂、方法等)来评估所提供的寡核苷酸的活性和性质。以下是一种示例性方案，其描述了使用Lipofectamine® 2000(Invitrogen)在96孔板格式进行的寡核苷酸(使用某些可以充当ssRNAi的寡核苷酸作为实例)的反向转染，用于评估细胞中寡核苷酸活性：

[6140] 1.优选地以多个(例如8个)剂量制备每种ssRNAi，例如最终体积为25uL。示例性初始浓度可以为150nM;例如在无血清的Opti-MEM®培养基中连续稀释，通常稀释4倍。

[6141] 2.理想的是在使用前将Lipofectamine® 2000温和混合，然后在另外的容器中在25μl无血清的Opti-MEM®培养基中稀释0.25μl Lipofectamine® 2000。进一步温和混合之后，可以在例如室温下温育5分钟。

[6142] 3.温育之后，可以将稀释的Lipofectamine® 2000(例如25uL)加入到(稀释的)ssRNAi分子中(通常可比的体积，例如25uL)。理想的是将组合物温和混合，并且可以例如在室温下温育15分钟，以允许形成复合物。

[6143] 4.然后将复合物与细胞接触，例如，通过向每种ssRNAi分子-Lipofectamine® 2000复合物中加入100μl不含抗生素的完全生长培养基和15,000个Hep3B细胞。这样得到的最终体积为150μl，并且最终寡核苷酸浓度为25、6.25、1.56、0.39、0.097、0.024、0.0061和0.0015nM。来回摇动所述板温和混合。

[6144] 5.将细胞例如在37℃下在CO_2培养箱中温育48小时。

[6145] 6.收获细胞，并且根据供应商提供的方案例如使用TurboCapture mRNA试剂盒(Qiagen)来分离mRNA。

[6146] 7.根据供应商提供的方案例如使用Roche cDNA合成试剂盒(Roche)来制备cDNA。

[6147] 8.根据供应商提供的方案例如通过使用与HPRT1探针多路复用的基因特异性

Taqman探针的Taqman测定在LightCycler®480探针预混液(Roche)中定量靶标敲低。通常,例如相对于诸如HPRT1(次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶1)的管家基因对数据进行标准化。

[6148] 9.如果使用多个剂量强度/浓度,则可以例如使用Prism软件针对每种ssRNAi剂制备剂量-反应曲线。如果需要,可以确定IC_{50}。

[6149] 类似的方案可用于靶向其他基因的不同寡核苷酸,并可使用不同的细胞。

[6150] 可选地或另外地,根据本公开,可以使用其他技术(例如,试剂、试剂盒、方法等)来评估寡核苷酸的一种或多种活性和性质。在表中提供了从各种类型的测定产生的某些数据,这些数据证明了例如当前所提供的技术出乎意料的高活性、稳定性、选择性等。

[6151] 各种模型可用于评估主题中所提供的技术。在一些实施方案中,所提供的技术在向动物施用时表现出高活性、稳定性和/或选择性。本领域技术人员意识到,被认为与某些相关的人类疾病、病症和/或病状有关和/或对其有预测作用的动物系统,这些疾病,疾病和/或病症可能受益于如本文所述的寡核苷酸疗法。

[6152] 实施例2.某些所提供的寡核苷酸的示例性IC50。

[6153] 下表中提供了使用诸如实施例1中提出的方案测量的某些寡核苷酸(其可以充当APOC3的单链RNAi剂)的IC50。

[6154]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-5291	0.372
WV-6411	0.121
WV-6412	0.129
WV-6413	0.089
WV-6414	0.144
WV-6415	0.169
WV-6416	0.206
WV-6417	0.158
WV-6418	0.164
WV-6419	0.121
WV-6420	0.230
WV-6421	0.216
WV-6422	0.301
WV-6423	0.616
WV-6424	0.226
WV-6425	0.412
WV-6426	0.325
WV-6427	0.170
WV-6428	0.249
WV-6429	0.237
WV-6430	0.204
WV-6764	0.609

WV-6765	0.709

[6155] 下表中提供了使用诸如实施例1中提出的方案测量的某些寡核苷酸(其可以充当PNPLA3的反义寡核苷酸)的IC50。

[6156]

Wave ID	IC 50 (nM)	位置	寡核苷酸开始位置
WV-3380	1.5	CDS	1508
WV-3393	1.1	CDS	1510
WV-3402	1.7	CDS	1511
WV-3421	1.4	3'UTR	1721
WV-3399	0.77	3'UTR	1853
WV-3404	1.6	3'UTR	1862
WV-3443	1.6	3'UTR	1863
WV-3391	0.65	3'UTR	2129
WV-3394	1.4	3'UTR	2130
WV-3408	0.92	3'UTR	2135

[6157]

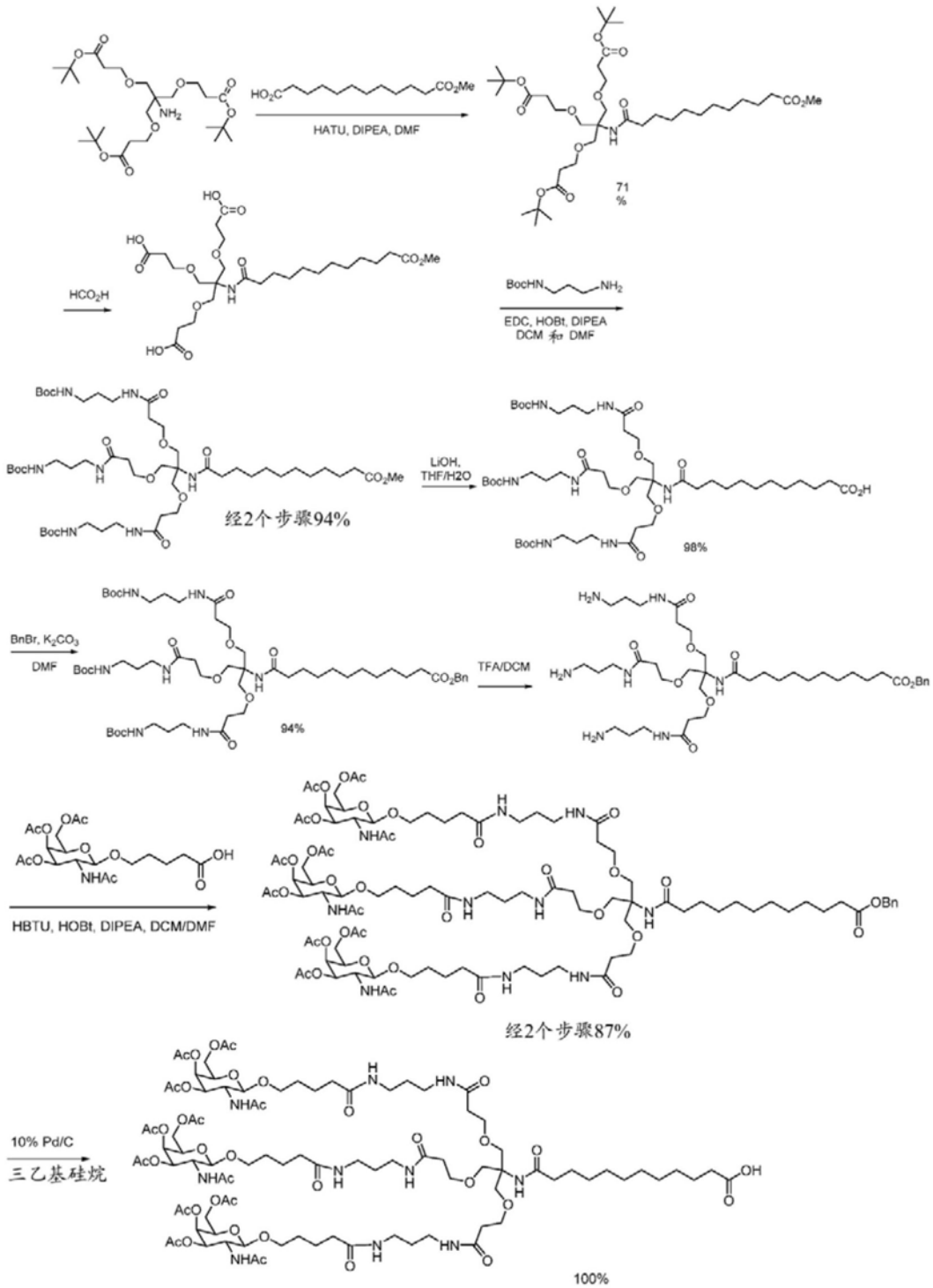
WV-3387	1.2	3'UTR	2136
WV-3381	1.4	3'UTR	2656

[6158] 实施例3.用于掺入部分的示例性化合物-三天线GalNAc(具有C12、C5或三嗪接头)的合成。

[6159] 在一些实施方案中,本公开提供了用于将各种部分(例如,碳水化合物部分、脂质部分、靶向部分等)掺入所提供的寡核苷酸中的技术(例如,试剂、方法、缀合物等)。本文描述了掺入碳水化合物部分的某些实例。在一些实施方案中,碳水化合物部分可以充当靶向部分。

[6160] 实施例3-1. 1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸的合成。

[6161]



[6162] 步骤1:向在DMF(45mL)中的3,3′-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.0g,9.89mmol)和12-甲氧基-12-氧代十二烷酸(2.416g,9.89mmol)的溶液中加入HATU(3.76g,9.89mmol)和DIPEA(2.58ml,14.83mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在减压下浓缩,并用盐水稀释,用EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(120g金硅胶柱)纯化,用在己烷中的10%EtOAc至在己烷中的40%EtOAc洗脱,以得到作为无色油状物的3,3′-((2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.13g,7.01mmol,70.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,

氯仿-d)δ6.03(s,1H),3.74-3.61(m,15H),2.45(t,J=6.3Hz,6H),2.31(td,J=7.5,3.9Hz,2H),2.19-2.10(m,2H),1.64-1.59(m,4H),1.46(s,27H),1.32-1.24(m,12H);MS(ESI),732.6(M+H)+。

[6163] 步骤2:将在甲酸(50mL)中的3,3′-((2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.0g,6.83mmol)的溶液在室温下搅拌48小时。将溶剂在减压下蒸发,与甲苯(3X)共蒸发,以得到白色固体,将其在高真空下干燥2天。LC-MS和H NMR表明反应未完成。将粗产物重新溶解在甲酸(50mL)中。将反应混合物在室温下搅拌24小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发,与甲苯(3X)共蒸发,在高真空下干燥以得到作为白色固体的3,3′-((2-((2-羧基乙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.00g)。MS(ESI):562.4(M-H)⁻。

[6164] 步骤3:在0℃下向在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的3,3′-((2-((2-羧基乙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(3.85g,6.83mmol)和HOBt(3.88g,28.7mmol)的溶液中加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.76g,27.3mmol)、EDAC HCl盐(5.24g,27.3mmol)和DIPEA(8.33ml,47.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌20小时。LC-MS表明反应未完成。将(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.59g,9.12mmol)和EDAC HCl盐(1.75g,9.13mol)加入反应混合物中。将反应混合物在室温下连续搅拌4小时。将溶剂蒸发,以得到残余物,将所述残余物溶解在EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10%柠檬酸(2X)和水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的30%MeOH洗脱,以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸甲酯(6.61g,6.40mmol,经2个步骤的产率94%)。MS(ESI):1033.5(M+H)+。

[6165] 步骤4:向在THF(75mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸甲酯(6.56g,6.35mmol)的溶液中加入在水(25mL)中的水性LiOH(0.457g,19.06mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发,用1N HCl(45mL)酸化,用DCM(3X)萃取,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸(6.31g,6.20mmol,98%产率)。MS(ESI):1019.6(M+H)⁺。

[6166] 步骤5:向在DMF(40mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸(6.31g,6.20mmol)和(溴甲基)苯(1.272g,7.44mmol)的溶液中加入K_2CO_3(2.57g,18.59mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时,并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的30%MeOH洗脱,以得到作为无色油状物的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸苯甲酯(6.41g,

5.78mmol,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(t,J=5.7Hz,3H),7.39-7.30(m,5H),6.95(s,1H),6.74(t,J=5.8Hz,3H),5.07(s,2H),3.53(J,J=7.3Hz,6H),3.51(s,6H),3.02(q,J=6.7Hz,6H),2.94-2.85(m,6H),2.29(dt,J=26.1,6.9Hz,8H),2.02(q,J=9.7,8.6Hz,2H),1.56-1.39(m,10H),1.35(s,27H),1.20(brs,14H);MS(ESI):1019.6(M+H)$^+$。

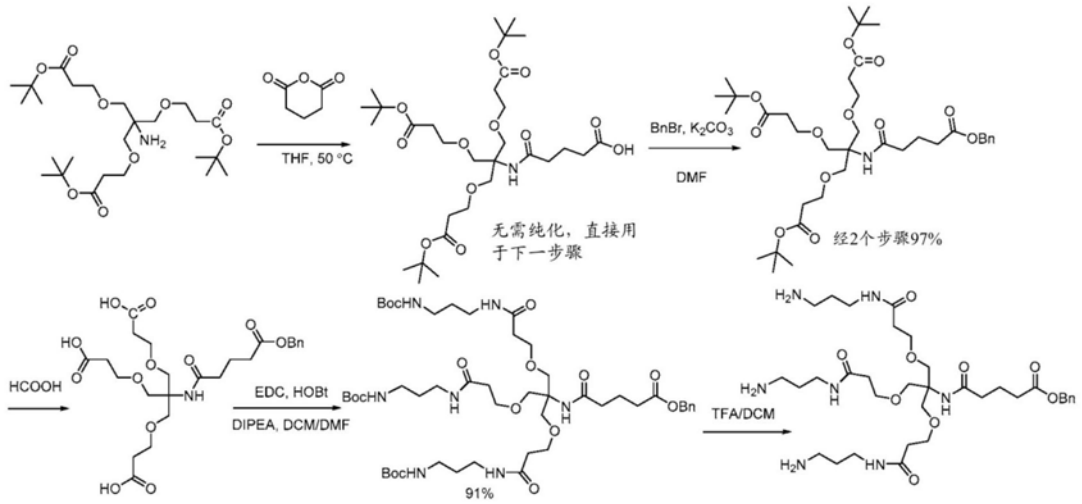
[6167] 步骤6:向在DCM(40mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸苯甲酯(2.42g,2.183mmol)的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(8ml,105mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。经溶剂在减压下蒸发,与甲苯(2X)共蒸发,与乙醚一起研磨,在高真空下干燥过夜。直接将TFA盐用于下一步骤。

[6168] 步骤7:向在DCM(25mL)中的5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(3.91g,8.73mmol)、HBTU(3.48g,9.17mmol)和HOBT(1.239g,9.17mmol)的溶液中加入DIPEA(6.08ml,34.9mmol),之后加入在DMF(4.0mL)中的12-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-12-氧代十二烷酸苯甲酯(1.764g,2.183mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g金柱)纯化,用在DCM中的5%MeOH洗脱5柱值以除去HOBt,之后用在DCM中的5%至30%MeOH洗脱以得到作为白色固体的1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸苯甲酯(3.98g,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.74(m,6H),7.69(t,J=5.6Hz,3H),7.33-7.27(m,5H),6.94(s,1H),5.16(d,J=3.4Hz,3H),5.03(s,2H),4.92(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.43(d,J=8.4Hz,3H),4.02-3.95(m,9H),3.82(dt,J=11.2,8.8Hz,3H),3.65(dt,J=10.5,5.6Hz,3H),3.51-3.44(m,12H),3.36(dt,J=9.6,6.0Hz,3H),3.01-2.95(m,12H),2.29(t,J=7.4Hz,2H),2.23(t,J=6.3Hz,6H),2.05(s,9H),1.99(t,J=7.0Hz,8H),1.94(s,9H),1.84(s,9H),1.72(s,9H),1.50-1.14(m,34H);MS(ESI):1049.0(M/2+H)$^+$。

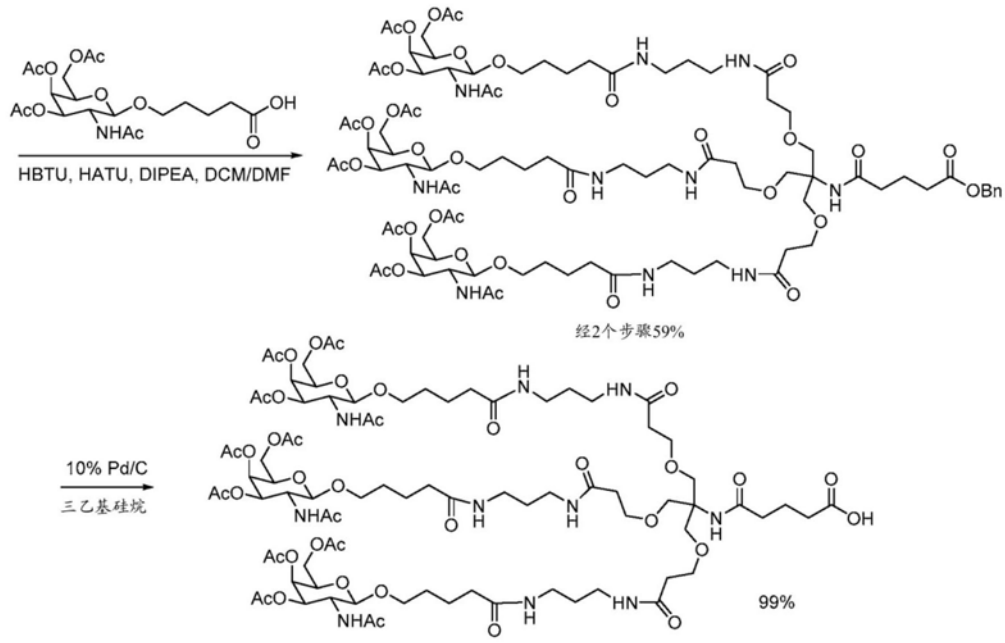
[6169] 步骤8:向用Ar冲洗的圆底烧瓶中加入10%Pd/C(165mg,0.835mmol)和EtOAc(15mL)。之后向在甲醇(15mL)中的苯甲基保护的tris-GalNAc(1.75g,0.835mmol)的溶液中逐滴加入三乙基硅烷(2.67ml,16.70mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明反应完成,用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的20%MeOH洗涤,在减压下浓缩以得到作为白色固体的1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸(1.67g,0.832mmol,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),7.83-7.74(m,6H),7.69(t,J=5.7Hz,3H),6.93(s,1H),5.16(d,J=3.4Hz,3H),4.92(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.43(d,J=8.4Hz,3H),4.01-3.94(m,9H),3.82(dt,J=11.3,8.8Hz,3H),3.66(dt,J=10.7,5.6Hz,3H),3.54-3.43(m,12H),3.41-3.33(m,3H),3.03-2.94(m,12H),2.24(t,J=7.4Hz,

10H),2.14(t,J＝7.4Hz,2H),2.06(s,9H),2.00(t,J＝7.2Hz,8H),1.95(s,9H),1.84(s,9H),1.73(s,9H),1.51-1.14(m,34H)。MS(ESI):1003.8(M/2+H)$^+$。

[6170] 实施例3-2. 22-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-7,7-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,12,18-三氧代-9-氧杂-6,13,17-三氮杂二十二烷酸的合成。



[6171]



[6172] 步骤1:将在THF(40mL)中的3,3′-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(4.0g,7.91mmol)和二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(0.903g,7.91mmol)的溶液在50℃下搅拌3小时,并在室温下搅拌3小时。LC-MS表明所需产物。将溶剂蒸发以得到所述酸,其无需纯化直接用于下一步骤。

[6173] 步骤2:向在DMF中的5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧代-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸(4.90g,7.91mmol)和(溴甲基)苯(1.623g,9.49mmol)的溶液中加入无水K_2CO_3(3.27g,23.73mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时,并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发。将反应混合物用EtOAc稀

释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，在减压下浓缩以得到残余物，将所述残余物通过ISCO纯化，用在己烷中的10％EtOAc至在己烷中的50％EtOAc洗脱，以得到作为无色油状物的3,3′-((2-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基)二丙酸二叔丁酯(5.43g,7.65mmol,97％产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.36-7.28(m,5H),6.10(s,1H),5.12(s,2H),3.70(s,6H),3.64(t,J＝8.0Hz,6H),2.50-2.38(m,8H),2.22(t,J＝7.3Hz,2H),1.95(p,J＝7.4Hz,2H),1.45(s,27H);MS,710.5(M+H)$^+$。

[6174] 步骤3:将在甲酸(50mL)中的3,3′-((2-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基)二丙酸二叔丁酯(5.43g,7.65mmol)的溶液在室温下搅拌48小时。LC-MS表明反应未完成。将溶剂在减压下蒸发。将粗产物重新溶解在甲酸(50mL)中，并在室温下搅拌6小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发，在减压下与甲苯(3X)共蒸发，并在真空下干燥以得到作为白色固体的3,3′-((2-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.22g,7.79mmol,102％产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,3H),7.41-7.27(m,5H),6.97(s,1H),5.07(s,2H),3.55(t,J＝6.4Hz,6H),3.53(s,6H),2.40(t,J＝6.3Hz,6H),2.37-2.26(m,2H),2.08(t,J＝7.3Hz,2H),1.70(p,J＝7.4Hz,2H);MS,542.3(M+H)$^+$。

[6175] 步骤4:在0℃下向在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的3,3′-((2-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.10g,7.57mmol)和HOBt(4.60g,34.1mmol)的溶液中加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.94g,34.1mmol)、EDAC HCl盐(6.53g,34.1mmol)和DIPEA(10.55ml,60.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟，并在室温下搅拌20小时。LC-MS表明反应未完成。将EDAC HCl盐(2.0g)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g)加入反应混合物中将反应混合物在室温下搅拌4小时。将溶剂蒸发，以得到残余物，将所述残余物溶解在EtOAc(300mL)中，用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10％柠檬酸(2X)和水洗涤，经硫酸钠干燥，并浓缩，以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化，用DCM至在DCM中的30％MeOH洗脱，以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯(6.99g,6.92mmol,91％产率)。^{1}H NMR(500MHz,Chloroform-d)δ7.38-7.33(m,5H),6.89(brs,3H),6.44(s,1H),5.23(brs,3H),5.12(s,2H),3.71-3.62(m,12H),3.29(q,J＝6.2Hz,6H),3.14(q,J＝6.5Hz,6H),2.43(dt,J＝27.0,6.7Hz,8H),2.24(t,J＝7.2Hz,2H),1.96(p,J＝7.5Hz,2H),1.64-1.59(m,6H),1.43(d,J＝5.8Hz,27H);MS(ESI):1011.5(M+H)$^+$。

[6176] 步骤5:向在DCM(5mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯(0.95g,0.940mmol)的溶液中加入TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发以得到作为无色油状物的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯。无需纯化，直接用于下一步骤。

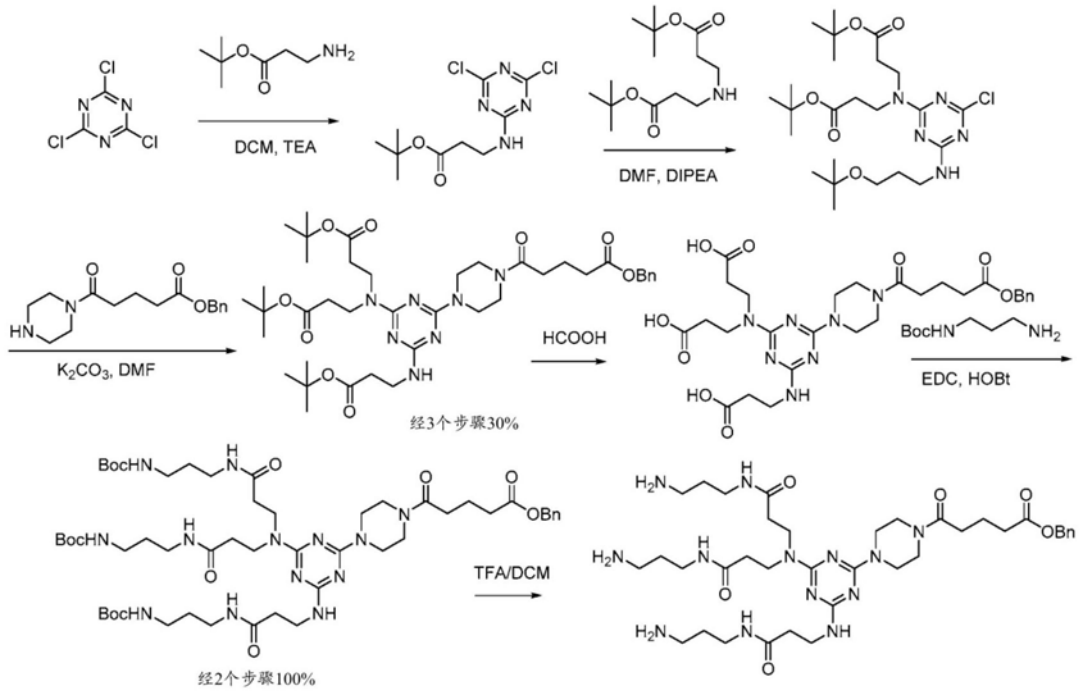
[6177] 步骤6:之后向在DCM(40mL)中的5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(1.684g,3.76mmol)、HBTU(1.246g,3.29mmol)和HOBT(0.052g,0.376mmol)的溶液中加入在DMF(2.0mL)中的10-(5-

(苯甲氧基)-5-氧代戊酰胺基)-N1,N19-二氯代-10-((3-((3-(氯铵基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-1,19-二铵(0.767g,0.940mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的30%MeOH洗脱以得到作为白色固体的22-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-7,7-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,12,18-三氧代-9-氧杂-6,13,17-三氮杂二十二烷酸苯甲酯(1.11g,0.556mmol,59%产率)。MS(ESI):1000.0(M/2+H)$^+$。

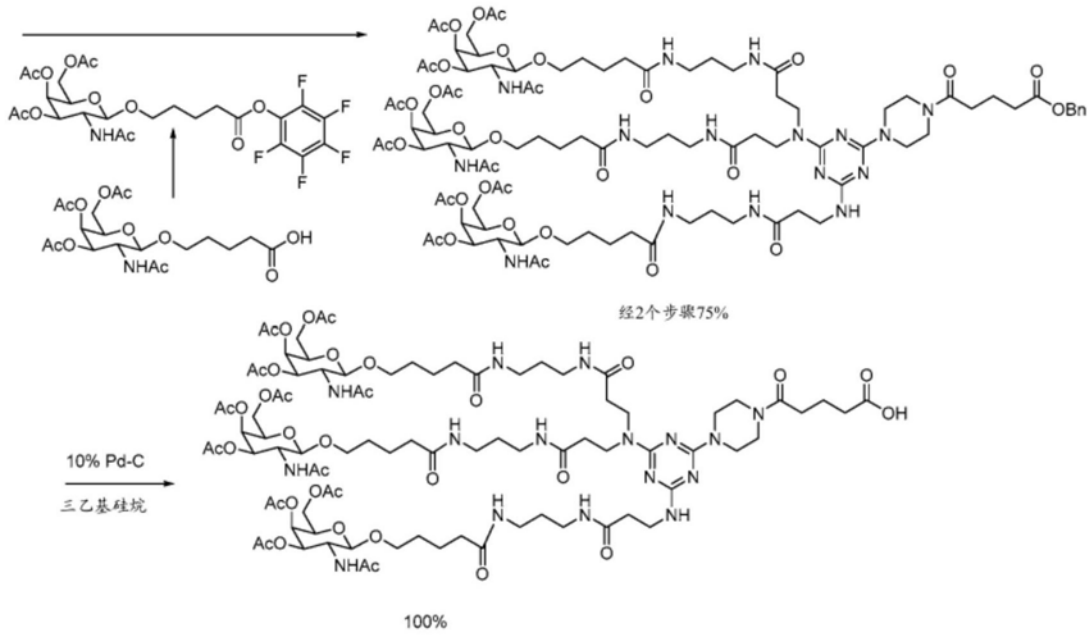
[6178] 步骤7:向用Ar冲洗的圆底烧瓶中加入10%Pd/C(100mg,0.500mmol)和EtOAc(10mL)。之后向在甲醇(10mL)中的22-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-7,7-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,12,18-三氧代-9-氧杂-6,13,17-三氮杂二十二烷酸苯甲酯(1.00g,0.500mmol)的溶液中逐滴加入三乙基硅烷(1.599ml,10.01mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明反应完成,用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的20%MeOH洗涤,在减压下浓缩以得到作为白色固体的22-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-7,7-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,12,18-三氧代-9-氧杂-6,13,17-三氮杂二十二烷-1-酸(0.9433g,0.494mmol,99%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.85-7.78(m,6H),7.72(t,J=5.7Hz,3H),7.03(s,1H),5.20(d,J=3.4Hz,3H),4.95(dd,J=11.2,3.5Hz,3H),4.47(d,J=8.3Hz,3H),4.05-3.99(m,9H),3.85(dt,J=11.0,8.8Hz,3H),3.69(dt,J=10.6,5.8Hz,3H),3.52(dd,J=12.3,5.6Hz,12H),3.39(dt,J=11.2,6.3Hz,3H),3.02(p,J=6.3Hz,12H),2.26(t,J=6.4Hz,6H),2.17(t,J=7.5Hz,2H),2.11-2.07(m,11H),2.03(t,J=7.1Hz,6H),1.98(s,9H),1.87(s,9H),1.76(s,9H),1.53-1.18(m,20H);MS(ESI):1909.4(M+H)$^+$。

[6179] 实施例3-3. 5-(4-(4-((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基-6-(双(3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸的合成。

[6180]



[6181]



[6182] 步骤1至3:在0℃下向在DCM(25mL)中的固体试剂2,4,6-三氯代-1,3,5-三嗪(0.700g,3.80mmol)中加入3-氨基丙酸叔丁酯HCl盐(0.690g,3.80mmol)和TEA(0.635ml,4.56mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。LC-MS表明所需产物。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,其直接用于下一步骤。向在DMF(15mL)中的3-((4,6-二氯代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)丙酸叔丁酯(1.114g,3.80mmol)的溶液中加入3,3′-氮杂二基二丙酸酯(1.039g,3.80mmol)和DIPEA(1.324ml,7.60mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明所需产物。向上述反应混合物中加入5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊酸苯甲酯(1.103g,3.80mmol)和K_2CO_3(1.576g,11.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释,过滤并在减压下浓缩以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g金)纯化,用在己烷中的10%EtOAc至在己烷中的50%EtOAc洗脱,以得到作为无色油状物的3,3′-((4-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧

代戊酰基)哌嗪-1-基)-6-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氮杂二基)二丙酸二叔丁酯(0.90g,30%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.43-7.31(m,5H),5.12(s,2H),3.81-3.66(m,8H),3.60(dd,J=7.6,4.8Hz,4H),3.40(t,J=5.1Hz,2H),2.57-2.44(m,8H),2.39(t,J=7.4Hz,2H),2.06-1.95(m,2H),1.45(s,9H),1.43(s,18H);MS(ESI):784.7(M+H)$^+$。

[6183] 步骤4:将在甲酸(20mL)中的3,3′-((4-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-6-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氮杂二基)二丙酸二叔丁酯(0.90g,1.148mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。LC-MS表明反应未完成并且将溶剂蒸发。向反应混合物中加入甲酸(20mL),并且在室温下将反应混合物搅拌过夜。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发,与甲苯(2X)共蒸发,并在真空下干燥过夜以得到作为白色固体的3,3′-((4-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-6-((2-羧基乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氮杂二基)二丙酸(0.75g,1.218mmol,106%产率)。MS(ESI),616.5(M+H)$^+$。

[6184] 步骤5:在0℃下向在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的3,3′-((4-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-6-((2-羧基乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氮杂二基)二丙酸(0.707g,1.148mmol)和HOBt(0.651g,4.82mmol)的溶液中加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.840g,4.82mmol)、EDAC HCl盐(0.924g,4.82mmol)和DIPEA(1.400ml,8.04mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌20小时。LC-MS表明反应未完成。将(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.28g)和EDC HCl盐(0.46g)加入反应混合物中。将反应混合物在室温下连续搅拌4小时。将溶剂蒸发,以得到残余物,将所述残余物溶解在EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10%柠檬酸(2X)和水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的30%MeOH洗脱,以得到作为白色固体的5-(4-(4-(双(3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-6-((3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(1.24g,1.144mmol,100%产率)。MS(ESI):1084.8(M+H)$^+$。

[6185] 步骤6:向在DCM(5.0mL)中的5-(4-(4-(双(3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-6-((3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(328.3mg,0.303mmol)的溶液中加入TFA(3.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在减压下蒸发,其无需纯化直接用于下一步骤。MS(ESI):784.6(M+H)$^+$。

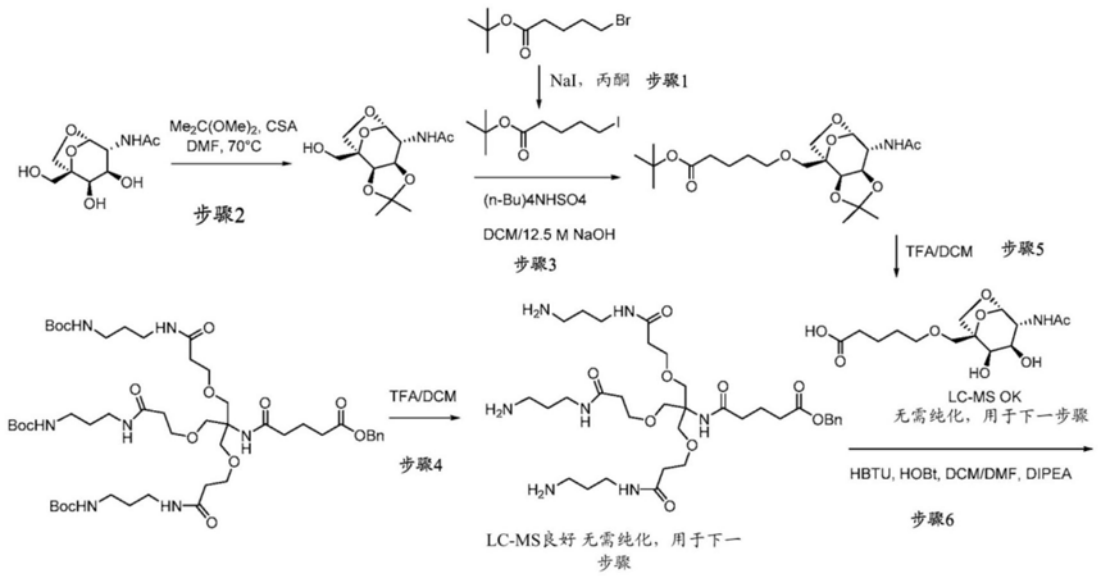
[6186] 步骤7:向在DCM(6mL)中的5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(0.570g,1.273mmol)的溶液中加入DIPEA(0.40mL,2.296mmol)和2,2,2-三氟乙酸五氟苯基酯(0.535g,1.910mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,其直接用于下一步骤。MS(ESI):614.3(M+H)$^+$。向在DCM(15mL)和DMF(3mL)中的5-(4-(4-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-6-(双(3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(0.238g,0.303mmol)的溶液中加入DIPEA(0.633ml,3.64mmol)以及在DCM(6mL)中的(2R,3R,4R,5R,6R)-5-乙酰胺基-2-(乙酰氧基甲基-6-((5-氧代-5-(五氟苯氧基)戊基)氧基)四氢-2H-吡喃-3,4-二基二乙酸酯(0.781g,1.273mmol)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残

余物通过ISCO(40g金)纯化,用DCM至在DCM中的40%MeOH洗脱以得到作为白色固体的5-(4-(4-((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基-6-(双(3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(0.47g,0.227mmol,74.9%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.78(m,6H),7.70(t,J=5.7Hz,3H),7.35-7.28(m,5H),6.63(brs,1H),5.20(d,J=3.3Hz,3H),5.08(s,2H),4.95(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.47(d,J=8.4Hz,3H),4.05-3.96(m,9H),3.85(dt,J=11.1,8.8Hz,3H),3.72-3.53(m,12H),3.43-3.36(m,6H),3.05-2.97(m,12H),2.41-2.27(m,10H),2.08(s,9H),2.03(d,J=7.0Hz,6H),1.98(s,9H),1.87(s,9H),1.75(s,9H),1.47(s,9H),1.53-1.19(m,13H);MS(ESI):1037.0(M+H)/2$^+$。

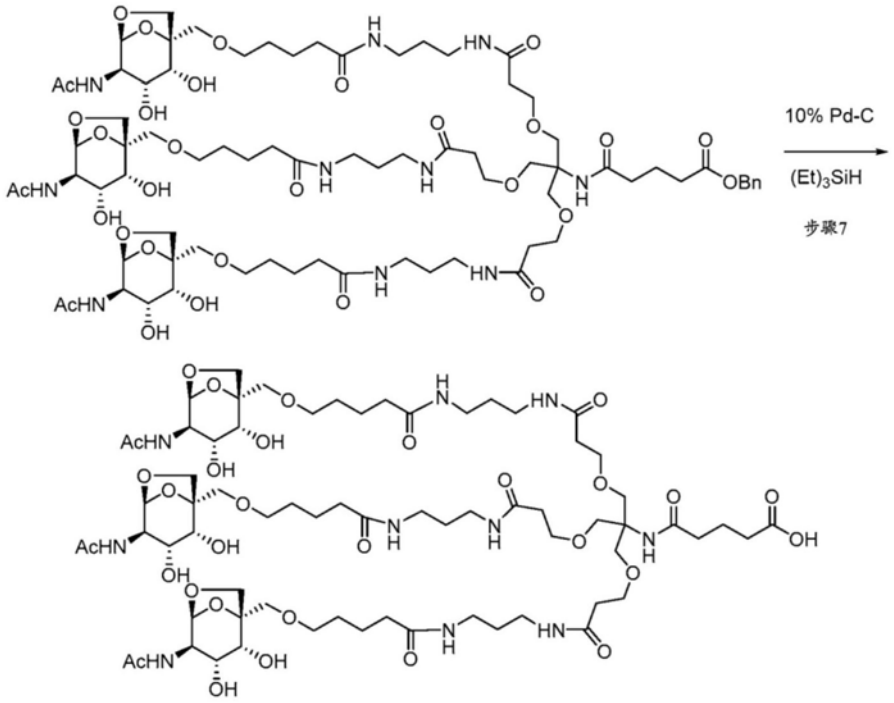
[6187] 步骤8:向在EtOAc(10mL)中的5-(4-(4-((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基-6-(双(3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(0.39g,0.188mmol)的溶液中加入10%Pd-C(50mg),之后在Ar下加入10mL MeOH。将三乙基硅烷(0.601ml,3.76mmol)缓慢加入反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的50%MeOH洗涤,将溶剂在减压下蒸发以得到作为白色固体的5-(4-(4-((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基-6-(双(3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸(0.373g,100%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.78(m,6H),7.71(t,J=5.7Hz,3H),6.64(s,1H),5.20(d,J=3.3Hz,3H),4.95(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.47(d,J=8.5Hz,3H),4.06-3.96(m,9H),3.85(dt,J=11.1,8.8Hz,3H),3.73-3.56(m,11H),3.45-3.35(m,5H),3.09-2.98(m,13H),2.37-2.28(m,10H),2.25(t,J=7.3Hz,2H),2.09(s,9H),2.03(t,J=7.0Hz,6H),1.98(s,9H),1.88(s,9H),1.76(s,9H),1.74-1.67(m,2H),1.55-1.40(m,15H);MS(ESI):1983.4(M+H)$^+$。

[6188] 实施例4A.用于掺入部分的示例性化合物。

[6189] 18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10--二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸的合成。



[6190]



[6191] 步骤1：向在丙酮(80mL)中的5-溴戊酸叔丁酯(4.0g，16.87mmol)的溶液加入NaI(7.59g，50.6mmol)。将反应混合物在57℃下搅拌2小时，过滤，并用EtOAc洗涤。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物，将所述残余物溶解在EtOAc中，用水、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，浓缩以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(40g柱)纯化，用在己烷中的20％EtOAc至在己烷中的50％EtOAc洗脱，以得到作为黄色油状物的5-碘戊酸叔丁酯(4.54g，15.98mmol，95％产率)。^1H NMR(500MHz，氯仿-d)δ3.19(t，J＝6.9Hz，2H)，2.24(t，J＝7.3Hz，2H)，1.86(p，J＝7.1Hz，2H)，1.70(p，J＝7.4Hz，2H)，1.45(s，9H)。

[6192] 步骤2：向在DMF(15mL)中的N-((1S，2R，3R，4R，5S)-2，3-二羟基-1-(羟基甲基)-6，8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-4-基)乙酰胺(600mg，2.57mmol)的溶液中加入2，2-二甲氧基丙烷(2087μl，17.03mmol)，之后加入(+/-)-樟脑-10-磺酸(264mg，1.135mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温，并且然后加入甲醇(2.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并且用TEA(0.10mL)中和。将溶剂蒸发，并将残余物与甲苯共蒸发。

将残余物通过ISCO(24g金)纯化,用EtOAc至在EtOAc中的10％MeOH洗脱,以得到N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-8-基)乙酰胺(666mg,2.437mmol,95％产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝8.1Hz,1H),5.15-5.05(m,2H),4.26(d,J＝5.8Hz,1H),4.09(dd,J＝7.3,5.8Hz,1H),3.80-3.60(m,5H),1.83(s,3H),1.37(s,3H),1.26(s,3H);MS,274.3(M+H)$^+$。

[6193] 步骤3:向在DCM(10.5mL)中的5-碘戊酸叔丁酯(1310mg,4.61mmol)和N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-8-基)乙酰胺7(420mg,1.537mmol)的溶液中加入硫酸氢四丁铵(783mg,2.305mmol),之后加入12.5M氢氧化钠溶液(7mL)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用DCM和水稀释,用DCM(2X)萃取。将有机层用1N HCl溶液洗涤,并经硫酸钠干燥。将溶剂在减压下浓缩,以得到残余物。向所得的粗物质中加入乙酸乙酯(30mL),并超声处理5分钟。将所得的沉淀过滤,用乙酸乙酯(10mLX2)洗涤。LC-MS表明过滤物不含所需产物,并且是四丁基铵盐。将滤液在减压下浓缩以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g硅胶金柱)纯化,用在己烷中的50％EtOAc至EtOAc洗脱,以得到作为淡黄色固体的5-(((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-乙酰胺基-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-4-基)甲氧基)戊酸叔丁酯(0.470g,1.094mmol,71.2％产率)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.56(d,J＝9.1Hz,1H),4.21(d,J＝5.9Hz,1H),4.12(dtd,J＝7.7,3.8,1.7Hz,1H),3.99(t,J＝6.3Hz,1H),3.90(d,J＝9.5Hz,1H),3.77(d,J＝2.0Hz,2H),3.67(d,J＝9.5Hz,1H),3.52(ddt,J＝30.5,9.2,5.8Hz,2H),2.23(t,J＝7.1Hz,2H),2.03(d,J＝14.5Hz,3H),1.65-1.55(m,7H),1.44(s,9H),1.35(s,3H);MS,452.4(M+Na)$^+$。

[6194] 步骤4:向在DCM(3mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯(0.168g,0.166mmol)的溶液中加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发以得到作为无色油状物的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯。MS,710.5(M+H)+。无需纯化,直接用于下一步骤。

[6195] 步骤5:向在DCM(5mL)中的5-(((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-乙酰胺基-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-4-基)甲氧基)戊酸叔丁酯(285mg,0.664mmol)的溶液中加入TFA(5mL),在室温下搅拌4小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发以得到5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酸。MS(ESI):334.3(M+H)+。无需纯化,直接用于下一步骤。

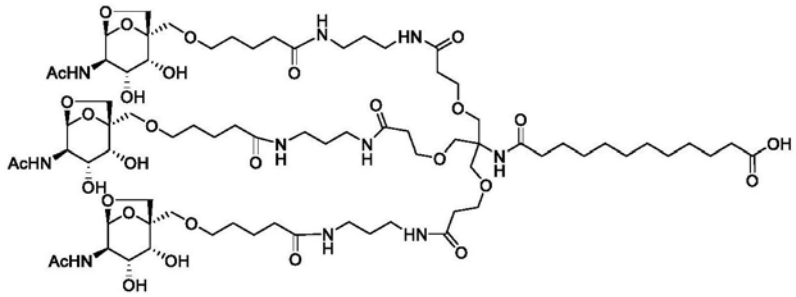
[6196] 步骤6:向在DCM(10mL)中的5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酸(221mg,0.664mmol)的溶液中加入DIPEA(2313μl,13.28mmol)、HBTU(208mg,0.548mmol)、HOBT(67.3mg,0.498mmol)、在DMF(3.0mL)和DCM(5.0mL)中的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯(118mg,0.166mmol)(GL08-02)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明所需产物。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(24g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的

80％MeOH洗脱，以得到18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸苯甲酯(272mg,0.164mmol,99％产率)(在管30至42的产物(在DCM中的40％MeOH至在DCM中的60％MeOH))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.89(d,J＝7.8Hz,3H),7.81(t,J＝5.7Hz,3H),7.75(s,3H),7.34(q,J＝7.5,6.9Hz,5H),7.05(s,1H),5.07(s,5H),4.83(d,J＝5.3Hz,3H),4.56(d,J＝7.1Hz,3H),3.73(dd,J＝23.3,9.2Hz,6H),3.64(d,J＝7.0Hz,6H),3.58-3.35(m,27H),3.02(p,J＝6.2Hz,12H),2.33(t,J＝7.6Hz,2H),2.26(t,J＝6.4Hz,6H),2.10(t,J＝7.6Hz,2H),2.04(t,J＝7.4Hz,6H),1.82(s,9H),1.72(q,J＝7.6Hz,2H),1.52-1.39(m,18H);MS(ESI),1656.3(M+H)$^+$。

[6197] 步骤7:向在EtOAc(10mL)中的18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸苯甲酯(270mg,0.163mmol)的溶液中加入10％Pd-C(50mg)和MeOH(5.0mL)和三乙基硅烷(1042μl,6.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时，过滤，并浓缩以得到作为白色固体的18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸(246mg,0.157mmol,96％产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(brs,1H),7.89(d,J＝7.9Hz,3H),7.82(t,J＝5.4Hz,3H),7.75(t,J＝5.7Hz,3H),7.03(s,1H),5.07(d,J＝1.6Hz,3H),4.83(brs,3H),4.56(brs,3H),3.79-3.68(m,6H),3.64(d,J＝7.2Hz,6H),3.58-3.34(m,27H),3.02(p,J＝6.3Hz,12H),2.27(t,J＝6.4Hz,6H),2.17(t,J＝7.5Hz,2H),2.08(t,J＝7.5Hz,2H),2.04(t,J＝7.3Hz,6H),1.82(s,9H),1.65(p,J＝7.5Hz,2H),1.54-1.40(m,18H);MS(ESI),1566.3(M+H)+。

[6198] 实施例4B.

[6199] 18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸的合成

[6200] 

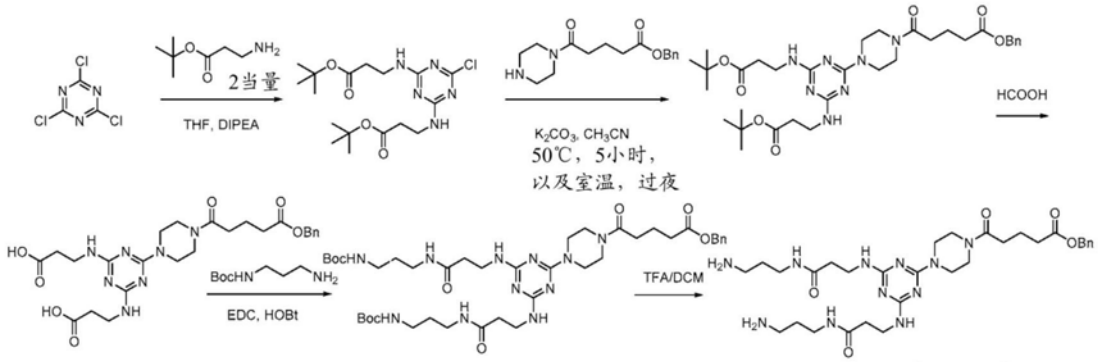
[6201] 使用与18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,

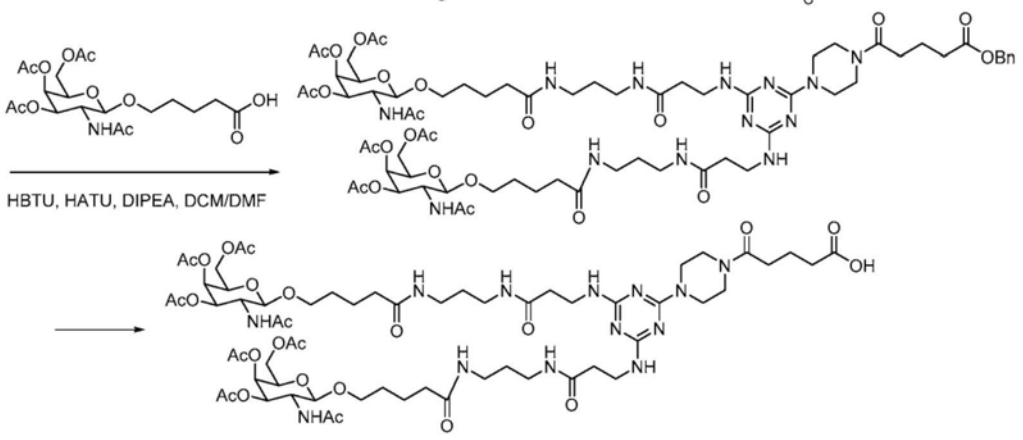
3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸相同的程序合成18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=7.8Hz,3H),7.83(t,J=5.7Hz,3H),7.76(t,J=5.7Hz,3H),6.98(d,J=6.2Hz,1H),5.09(s,3H),3.81-3.69(m,6H),3.69-3.62(m,6H),3.62-3.40(m,24H),3.04(p,J=6.1Hz,9H),2.28(t,J=6.4Hz,4H),2.18(t,J=7.3Hz,2H),2.06(t,J=7.7Hz,6H),1.84(s,6H),1.48(tq,J=14.9,7.4Hz,16H),1.23(s,8H)。MS(ESI),1664.0(M+H)$^+$。

[6202] 实施例5.用于掺入部分的示例性化合物。

[6203] 5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸的合成。

[6204]





[6205] 步骤1至2:向在THF(30mL)中的固体试剂2,4,6-三氯代-1,3,5-三嗪(0.500g,2.71mmol)中加入3-氨基丙酸叔丁酯HCl盐(0.985g,5.42mmol)和DIPEA(2.36ml,13.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。LC-MS表明所需产物;MS(ESI):402.4(M+H)$^+$。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,其直接用于下一步骤。向在乙腈(50mL)中的3,3′-((6-氯代-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(氮杂二基))二丙酸二叔丁酯(1.052g,2.71mmol)的溶液中加入5-氧代-5-(哌嗪-1-基)戊酸苯甲酯(1.103g,3.80mmol)和K2CO3(2.248g,16.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并且在50℃下搅拌。用EtOAc稀释,过滤并在减压下浓缩以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g金)纯化,用在己烷中的20%EtOAc至在己烷中的

50％EtOAc洗脱，以得到作为白色固体的3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(氮杂二基)二丙酸二叔丁酯(1.13g,64％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43-7.30(m,5H),5.15(s,2H),3.75(brs,4H),3.63(brs,6H),3.43(brs,2H),2.51(q,J＝7.0,6.5Hz,6H),2.42(t,J＝7.4Hz,2H),2.09-1.96(m,2H),1.48(s,18H);MS(ESI):656.6(M+H)$^+$。

[6206] 步骤3:将在甲酸(20mL)中的3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(氮杂二基)二丙酸二叔丁酯(1.10g,1.68mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。LC-MS表明反应未完成并且将溶剂蒸发。向反应混合物中加入甲酸(20mL),并且将反应混合物在室温下搅拌5小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发,与甲苯(2X)共蒸发,并在真空下干燥过夜以得到作为白色固体的3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(氮杂二基)二丙酸(0.91g,100％产率)。MS(ESI),544.2(M+H)$^+$。

[6207] 步骤4:在0℃下向在DCM(30mL)和DMF(3mL)中的3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(氮杂二基)二丙酸(0.91g,1.68mmol)和HOBt(0.76g,4.36mmol)的溶液中加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.840g,4.36mmol)、EDC HCl盐(0.836g,4.36mmol)和DIPEA(1.460ml,8.39mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌20小时。将溶剂蒸发,以得到残余物,将所述残余物溶解在EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10％柠檬酸(2X)和水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的30％MeOH洗脱,以得到作为白色固体的5-(4-(4,6-双((3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(1.11g,77％产率)。MS(ESI):857.5(M+H)$^+$。

[6208] 步骤5:向在DCM(5.0mL)中的5-(4-(4,6-双((3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(212.3mg,0.250mmol)的溶液中加入TFA(3.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在减压下蒸发,其无需纯化直接用于下一步骤。MS(ESI):656.3(M+H)$^+$。

[6209] 步骤6:向在DCM(5mL)中的5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(333mg,0.740mmol)的溶液中加入DIPEA(2.16ml,12.4mmol)、HBTU(235mg,0.620mmol)、HOBT(67mg,0.50mmol)、在DCM(3.0mL)中的5-(4-(4,6-双((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(163mg,0.250mmol)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明所需产物。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(24g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的50％MeOH洗脱,以得到含有一些HOBt的(2R,2′R,3R,3′R,4R,4′R,5R,5′R,6R,6′R)-((((((3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4--二基)双(氮杂二基)双(丙酰基))双(氮杂二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮杂二基)双(5-氧代戊烷-5,1-二基))双(氧基))双(5-乙酰氨基-2-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-6,3,4-三基)四乙酸酯(460mg)。MS(ESI),1515.7(M+H)$^+$。

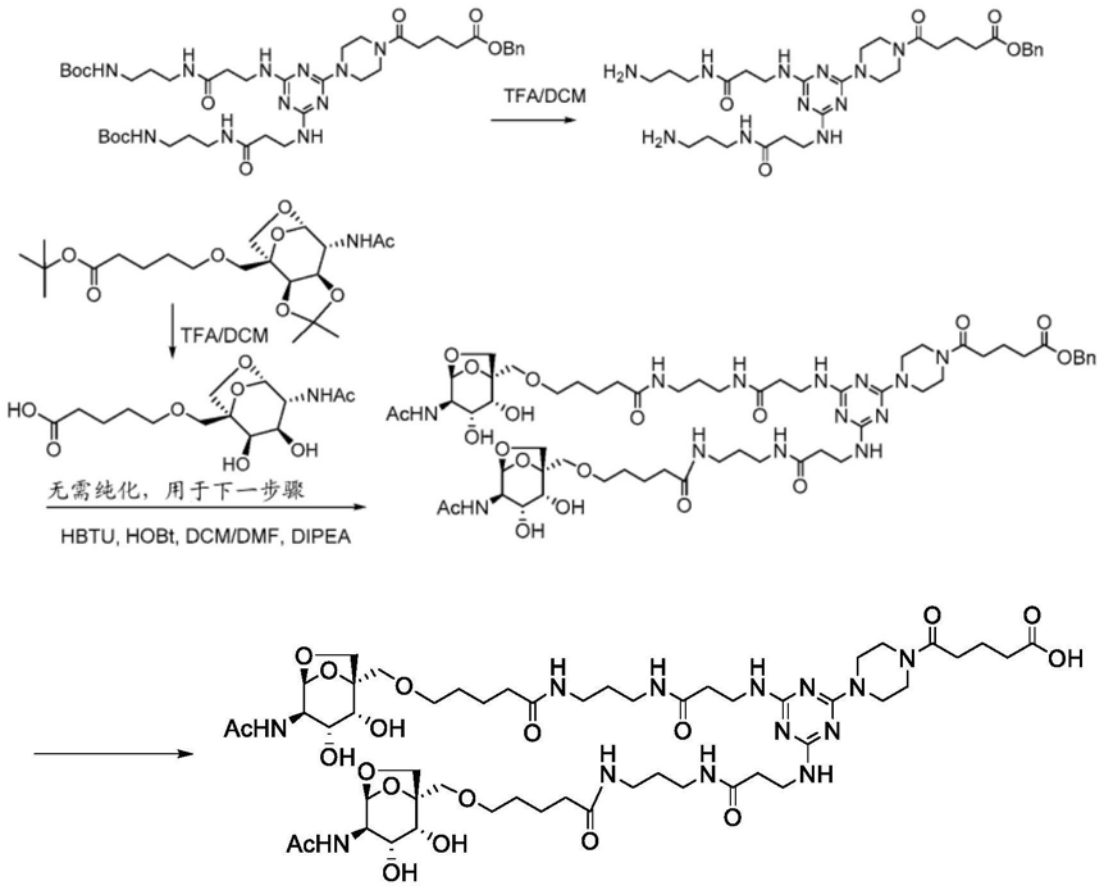
[6210] 步骤7:向在EtOAc(20mL)中的(2R,2′R,3R,3′R,4R,4′R,5R,5′R,6R,6′R)-((((((3,3′-((6-(4-(5-(苯甲氧基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)

双(氮杂二基)双(丙酰基))双(氮杂二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮杂二基)双(5-氧代戊烷-5,1-二基))双(氧基))双(5-乙酰氨基-2-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-6,3,4-三基)四乙酸酯(0.44g,0.290mmol)的溶液中加入10％Pd-C(40mg),之后在Ar下加入2.0mL MeOH。将三乙基硅烷(2.784ml,17.43mmol)缓慢加入反应混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的50％MeOH洗涤。将溶剂在减压下蒸发以得到作为白色固体的5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸(0.43g,100％产率)。MS(ESI):1425.0(M+H)$^+$。

[6211] 实施例6.用于掺入部分的示例性化合物。

[6212] 5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸的合成。

[6213]



[6214] 步骤1:向在DCM(5.0mL)中的5-(4-(4,6-双((3-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(212.3mg,0.250mmol)的溶液中加入TFA(3.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在减压下蒸发,其无需纯化直接用于下一步骤。MS(ESI):656.3(M+H)$^+$。

[6215] 步骤2:向在DCM(5mL)中的5-(((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-乙酰胺基-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-4-基)甲氧基)戊酸叔丁酯(373mg,0.870mmol)的溶液中加入TFA(5mL),在室温下搅拌4小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发以得到5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-

基)甲氧基)戊酸。MS(ESI):334.3(M+H)+。无需纯化,直接用于下一步骤。

[6216] 步骤3:向在DCM(5mL)中的5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酸(289mg,0.870mmol)的溶液中加入DIPEA(2.16ml,12.4mmol)、HBTU(330mg,0.870mmol)、HOBT(67mg,0.50mmol)、在DCM(3.0mL)中的5-(4-(4,6-双((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(163mg,0.250mmol)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明所需产物。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(24g金柱)纯化,用DCM至在DCM中的50%MeOH洗脱,以得到5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(227mg,71%)。MS(ESI),1287.0(M+H)+。

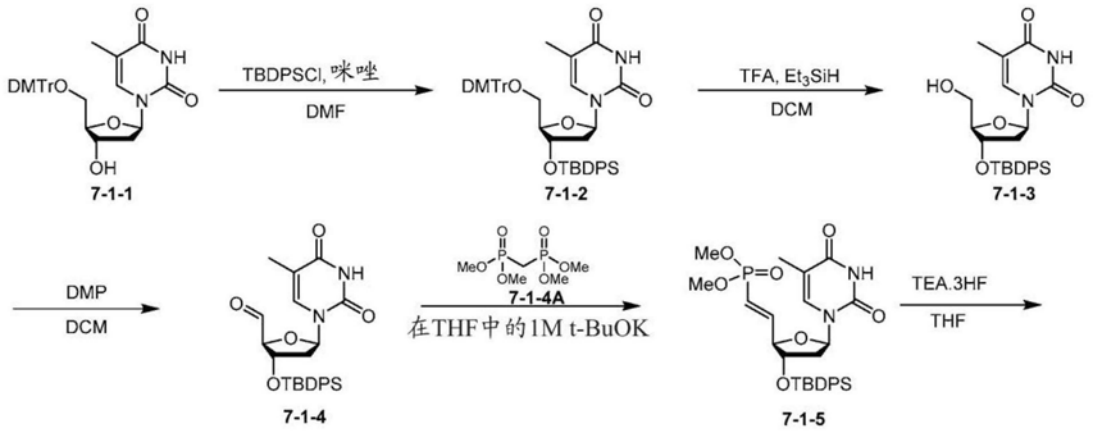
[6217] 步骤4:向在EtOAc(10mL)中的5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸苯甲酯(0.167g,0.130mmol)的溶液中加入10%Pd-C(50mg),之后在Ar下加入2.0mL MeOH。将三乙基硅烷(1.66ml,10.39mmol)缓慢加入反应混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的50%MeOH洗涤。将溶剂在减压下蒸发以得到作为白色固体的5-(4-(4,6-双((3-((3-(5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸(32mg,21%产率)。MS(ESI):1196.7(M+H)+。

[6218] 实施例7.某些亚磷酰胺的示例性制备。

[6219] 在一些实施方案中,本公开提供了用于寡核苷酸制备的单体(亚磷酰胺)及其方法。在一些实施方案中,所提供的亚磷酰胺包括5′-末端结构,其提供了特殊和/或大大改善的活性和/或性质。在一些实施方案中,所提供的亚磷酰胺包含用于掺入寡核苷酸中的所需的化学部分,例如碳水化合物部分、脂质部分等。在一些实施方案中,所提供的亚磷酰胺包含用于掺入所需的化学部分(例如碳水化合物部分、脂质部分等)的接头/柄部。根据本公开,可以使用许多技术来制备亚磷酰胺,所述技术包括但不限于描述于WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2017/015555和WO/2017/062862中的那些技术,其各自的方法和试剂以引用的方式并入本文。以下作为实例提供某些亚磷酰胺的制备。

[6220] 实施例7-1.胸苷-5′-二甲基乙烯基膦酸酯-2′-脱氧-3′-CNE亚磷酰胺的制备。

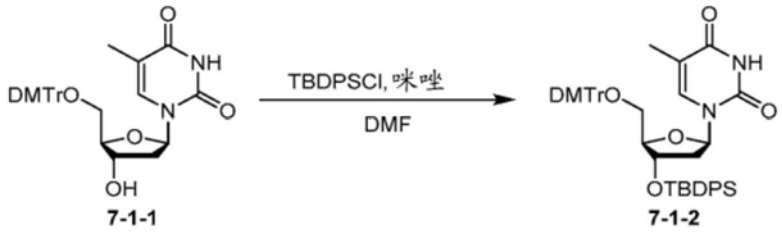
[6221]





[6222] 化合物7-1-2的制备。

[6223]



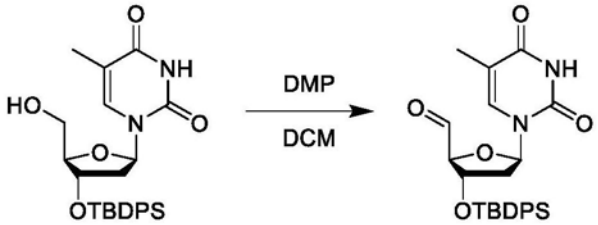
[6224] 向在DMF(100.00mL)中的化合物7-1-1(20.00g,36.72mmol,1.00当量)的溶液中加入咪唑(25.00g,367.20mmol,10.00当量),之后加入TBDPSCl(50.47g,183.60mmol,47.17mL,5.00当量)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=1:1)表明化合物7-1-1完全消耗。加入EtOAc(300mL),并将混合物用水(60mL*3)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1、1:1、1:4)进行纯化。获得作为白色泡沫状固体的化合物7-1-2(30.00g)。^1H NMR:($CDCl_3$,400MHz)δ=8.165(s,1H),7.575-7.080(m,21H),6.718-6.741(m,4H),6.473(d,J=2.8Hz,1H),4.520-4.534(m,1H),4.037-4.043(d,J=2.4Hz,1H),3.758(s,6H),3.184-3.217(m,1H),2.841-2.874(m,1H),2.319-2.338(m,1H),2.025-2.078(m,1H),1.321(s,3H),1.021(s,9H)。

[6225] 化合物7-1-3的制备。

[6226] 

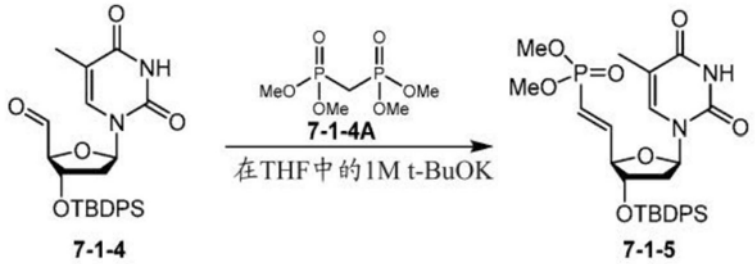
[6227] 向在DCM(250mL)中的化合物7-1-2(25.00g,31.93mmol,1.00当量)的溶液中加入TFA(8.37g,73.44mmol,5.44mL,2.30当量)。溶液的颜色变为红色。在25℃下加入Et_3SiH(8.17g,70.24mmol,11.19mL,2.20当量)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,并且红色溶液变为无色。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)表明化合物7-1-2完全消耗。将溶剂在减压下出去并且将残余物溶解在EtOAc(100mL)中。将有机相用$NaHCO_3$(40mL)、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1、1:1)进行纯化。获得作为白色固体的化合物7-1-3(9.80g,56.20%产率,88%纯度)。^1H NMR:($CDCl_3$,400MHz)δ=8.108(s,1H),7.643(s,1H),7.403-7.412(m,6H),7.269(d,J=4.8Hz,2H),6.217(d,J=5.6Hz,1H),4.451(s,1H),3.975(s,1H),3.631(d,J=12Hz,1H),3.255(s,1H),2.264-2.296(m,1H),2.136-2.184(m,1H),1.957(s,1H),1.859(s,3H),1.090(s,9H)。

[6228] 化合物7-1-4的制备。

[6229] 

[6230] 在0℃下向在DCM(500mL)中的化合物7-1-3(18.00g,37.45mmol,1.00当量)的溶液中加入DMP(17.47g,41.20mmol,12.75mL,1.10当量)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)表明反应完成。依次加入Na_2SO_3(饱和,100mL)和$NaHCO_3$(饱和,100mL)。将混合物用DCM(100mL*3)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩。获得作为黄色油状物的化合物7-1-4(17.92g,粗产物)。

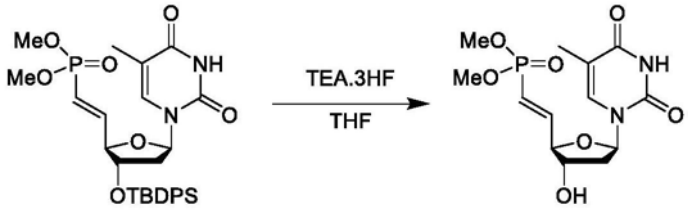
[6231] 化合物7-1-5的制备。

[6232] 

[6233] 在0℃下向在THF(29mL)中的化合物7-1-4A(16.08g,69.26mmol,1.85当量)的溶液中加入t-BuOK(1M,69.26mL,1.85当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后加热至25℃持续30分钟。将上述混合物在0℃下加入在THF(36mL)中的化合物7-1-4(17.92g,37.44mmol,1.00当量)的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,并且然后在80分钟内加热至25℃。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)表明反应完成。向反应混合物中加入水(200mL)并且用EtOAc

(300mL*4)萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE(10%DCM):EA=10:1、1:8)进行纯化。获得作为黄色固体的化合物7-1-5(15.00g)。

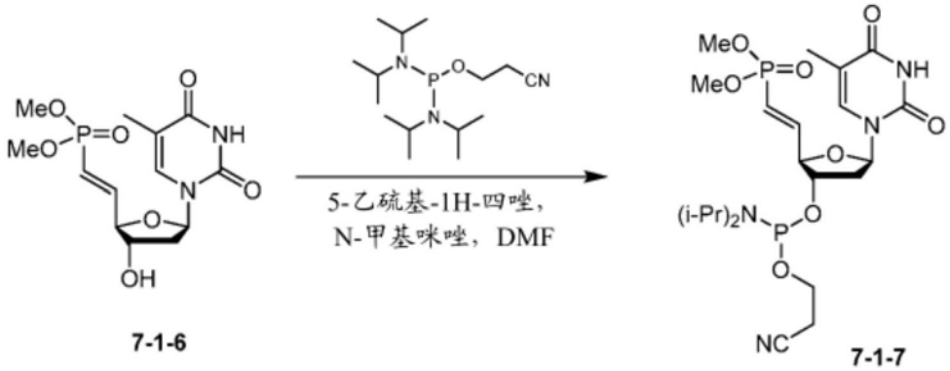
[6234] 化合物7-1-6的制备。

[6235] 

7-1-5 7-1-6

[6236] 在25℃下向在THF(60mL)中的化合物7-1-5(21.00g,35.92mmol,1.00当量)的溶液中加入N,N-二乙基乙胺;三氟化氢(28.95g,179.59mmol,29.24mL,5.00当量)。将反应混合物在25℃下搅拌20小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)表明反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并将混合物用Na_2CO_3(水性,饱和)中和直至pH=7。将水相冷冻干燥。将冷冻干燥的固体用DCM:MeOH=10:1(300mL*2)洗涤。将有机相浓缩。将获得的残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1、100:8)进行纯化。获得作为白色固体的化合物7-1-6(5.20g,15.02mmol,41.81%产率)。^1H NMR:($CDCl_3$,400MHz)δ=9.521(s,1H),7.120(s,1H),6.974-7.074(m,1H),6.372-6.405(m,1H),5.961-6.050(m,1H),4.684(s,1H),4.504-4.518(m,1H),4.393-4.409(m,1H),3.726-3.775(m,6H),3.151-3.180(m,2H),2.411-2.427(m,1H),1.930-2.218(m,1H),1.927(s,3H)。

[6237] 化合物7-1-7的制备。

[6238] 

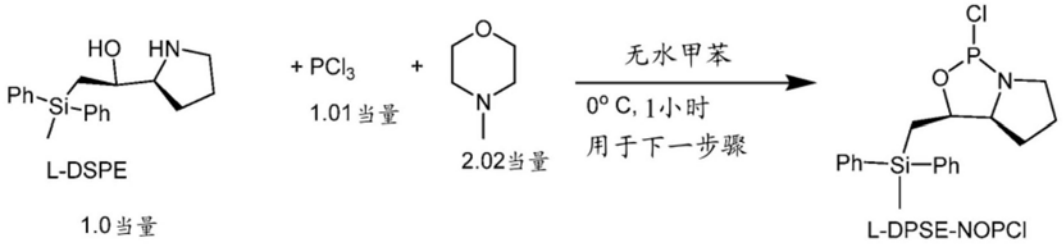
7-1-6 7-1-7

[6239] 向在DMF(23mL)中的化合物7-1-6(3.80g,10.97mmol,1.00当量)的溶液中加入5-乙基氢硫基-2H-四唑(1.43g,10.97mmol,1.00当量)、1-甲基咪唑(1.80g,21.94mmol,1.75mL,2.00当量)和3-双(二异丙基氨基)膦酰氧基丙腈(4.96g,16.46mmol,5.22mL,1.50当量)。在N_2下将反应混合物在25℃下搅拌3小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)表明反应完成。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释。将反应混合物用水性饱和的$NaHCO_3$溶液(20mL*4)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将柱用MeOH(20分钟)、EA(20分钟)、石油醚(20分钟)和石油醚/乙酸乙酯(20分钟)洗脱。将由此获得的残余物通过硅胶柱色谱法(用石油醚:EtOAc=10:1、1:1并且然后用EtOAc/乙腈=1000:1、100:2、100:4洗脱)进行纯化。获得作为黄色固体的化合物7-1-7(4.80g,8.78mmol,80.04%产率)。MS:LCMS,计算的C22H36N4O8P2,546.2008;在+Ve模式中观察,568.95;569.43[M+Na]。^1H NMR:($CDCl_3$,400MHz)δ=9.489(s,1H),7.233(s,1H),6.835-7.035(m,1H),6.303-6.337(m,1H),5.931-5.983(m,1H),4.388-

4.504(m,1H),3.703-3.846(m,1H),3.666-3.694(m,6H),3.533-3.559(m,2H),2.594-2.702(m,2H),2.162-2.578(m,2H),1.863(s,3H),1.111-1.189(m,12H)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ163.66,162.54,150.47,150.40,148.68,148.61,148.41,148.35,135.10,135.01,118.73,118.25,117.76,117.61,116.91,116.85,116.38,111.74,84.83,84.79,84.75,84.72,84.62,84.56,84.53,84.50,84.40,84.33,77.40,77.29,77.09,76.77,76.03,75.87,75.49,75.48,75.34,75.32,58.21,58.19,58.16,58.12,58.00,57.92,52.59,52.55,52.54,52.52,52.49,52.46,45.33,45.27,43.43,43.40,43.30,43.27,38.45,38.40,38.37,36.45,24.62,24.57,24.54,24.49,24.46,22.96,22.94,22.88,22.85,20.47,20.39,20.37,20.30,20.11,20.04,12.50,12.48。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ149.40,149.38,19.99,19.64,14.10。

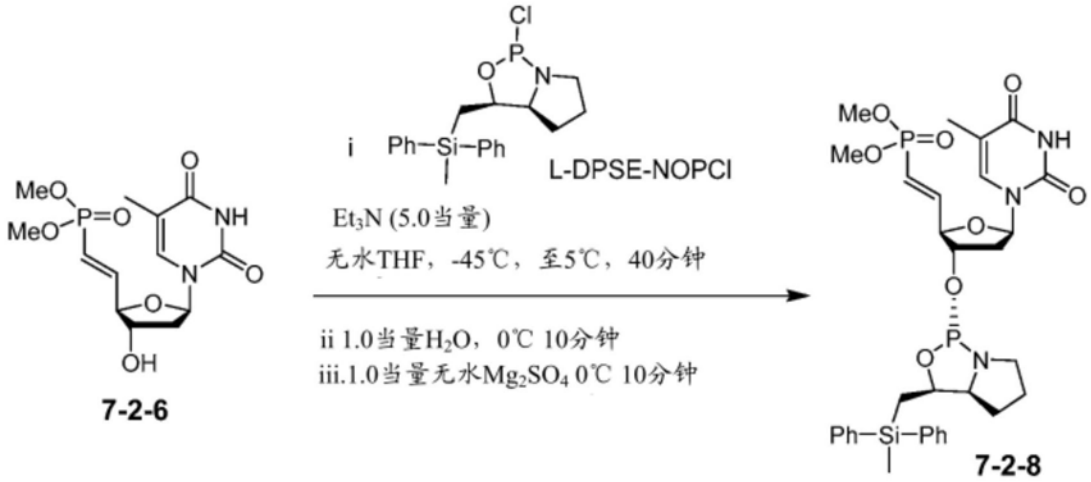
[6240] 实施例7-2.立体纯的L-DPSE-5′-DMT-5′VP-dT亚酰胺,7-2-8。

[6241] L-DPSE-NOPCl的制备。

[6242] 

[6243] 将L-DPSE(8.82g,28.5mmol)在旋转蒸发仪中与无水甲苯(60ml)在35℃下通过共沸蒸发进行干燥,并且在高真空下进一步干燥过夜。将溶剂在无水甲苯(50ml)中的这种干燥的L-DPSE和4-甲基吗啉(5.82g,6.33mL,57.5mmol)的溶液加入放置在250mL三颈圆底烧瓶中的在无水甲苯(25ml)中的PCl_3(4.0g,2.5mL,29.0mmol)的溶液中,将所述烧瓶在氩气下冷却至-5℃(开始温度:-2℃,最大温度:5℃,10分钟添加),并且将反应混合物在0℃下再搅拌40分钟。之后,将沉淀的白色固体在氩气下使用特殊的过滤管(Chemglass:Medium Frit,Airfree,Schlenk)进行真空过滤。将溶剂在浴温(25℃)下在氩气下通过旋转蒸发仪除去,并且获得粗油状混合物,并将其在真空下干燥过夜(~15小时),并用于下一步骤。

[6244] L-DPSE-5′-DMT-5′VP-dT亚酰胺的制备。

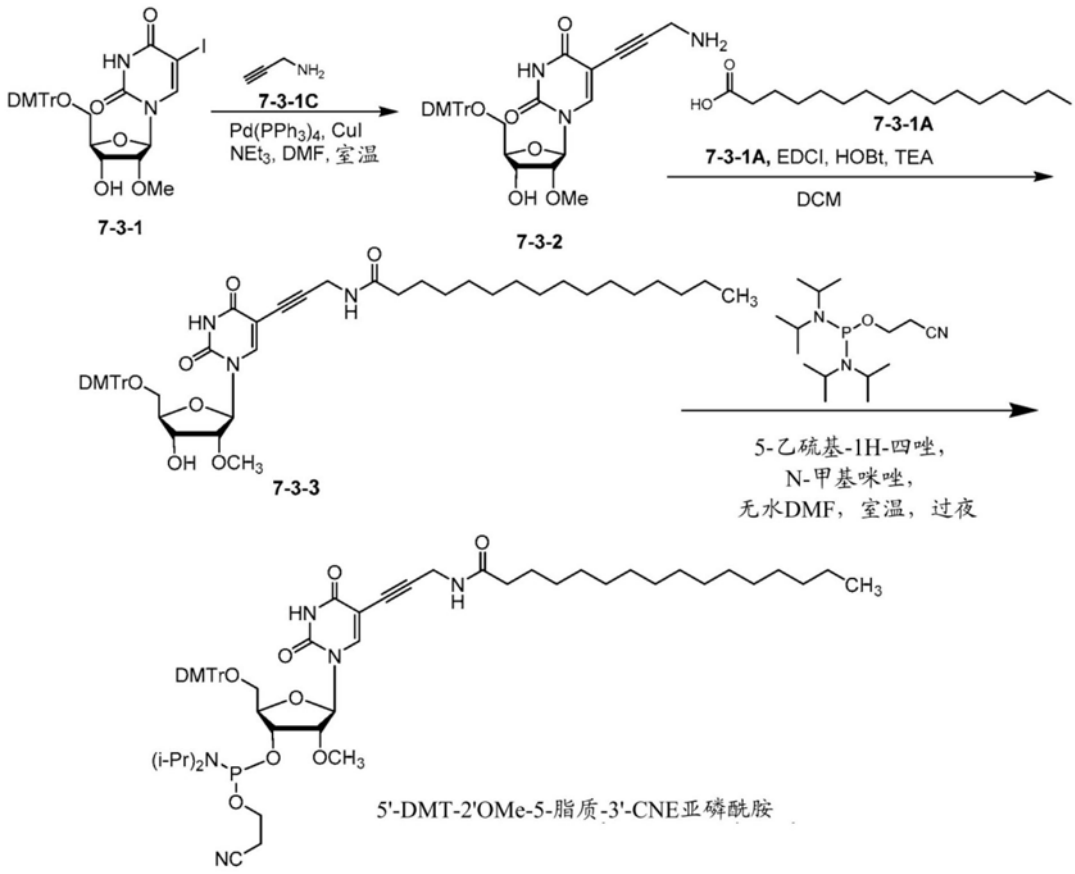
[6245] 

[6246] 将化合物7-2-6(7.0g,20.2mmol)通过与75mL的无水甲苯在45℃下共蒸发干燥两次,并在高真空下保持过夜。然后将干燥的化合物7-2-6在氩气下于250mL三颈烧瓶中溶解

在干燥THF(70mL)中,之后添加三乙胺(14mL,101mmol),并将混合物冷却至-45℃。通过注射器向此冷却的混合物中逐滴加入来自前一步骤的粗L-DPSE-NOPCl(28.5mmol,1.4当量,在THF 50mL中)的溶液(～10分钟,保持内部温度-40℃至-35℃)。然后将反应混合物逐渐温热至5℃。在5℃下30分钟后,TLC和LC-MS分析表明SM完全转化为产物(总反应时间2小时)。将反应混合物在冰浴中冷却,并通过添加水(0.36mL,20.2mmol)淬灭并搅拌10分钟,之后加入无水Mg_2SO_4(3.0g,20.2mmol)。将反应通过无气Schlenk滤管过滤,用干燥THF(50mL)洗涤,并在28℃下在旋转蒸发下蒸发,以得到浅黄色固体的粗产物,将所述粗产物在高真空下干燥过夜。将干燥的粗产物通过120硅胶柱(用3个柱体积的乙酸乙酯与5%TEA将其预失活)进行纯化,使用乙酸乙酯/己烷混合物与5%TEA作为溶剂。柱纯化之后,将馏分通过TLC和LC-MS分析,并合并在一起。将溶剂在旋转蒸发仪中在28℃下蒸发,并将残余物在高真空下干燥,以得到作为白色固体的产物。产率:11.8g(87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.46(ddt,J＝16.5,7.6,2.7Hz,4H),7.33-7.17(m,6H),6.93-6.88(m,1H),6.75(ddd,J＝22.6,17.2,4.4Hz,1H),6.16(dd,J＝7.5,6.3Hz,1H),5.85(ddd,J＝19.2,17.1,1.8Hz,1H),4.71(dt,J＝8.7,5.7Hz,1H),4.38(dp,J＝10.7,3.6Hz,1H),4.15(tt,J＝5.6,2.7Hz,1H),3.68(dd,J＝11.1,3.7Hz,6H),3.55-3.29(m,2H),3.09(tdd,J＝10.8,8.8,4.3Hz,1H),2.11(ddd,J＝13.9,6.3,3.3Hz,1H),1.96(s,1H),1.87(d,J＝1.2Hz,3H),1.85-1.73(m,2H),1.70-1.49(m,2H),1.38(ddd,J＝15.9,10.4,6.3Hz,2H),1.26-1.11(m,2H),0.60(s,3H)。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ152.41,19.95。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ171.07,163.62,163.59,150.21,150.19,148.49,148.43,136.61,135.84,135.15,134.57,134.33,129.48,129.42,127.97,127.93,127.81,118.38,116.50,111.52,85.02,84.72,84.70,84.51,84.48,79.25,79.16,77.40,77.28,77.08,76.76,74.93,74.91,74.83,74.81,68.01,67.98,60.35,52.60,52.55,52.47,52.42,47.03,46.67,38.12,38.08,27.18,25.85,25.82,21.01,17.58,17.54,14.19,12.58,-3.00,-3.27。MS:LCMS,计算的C32H41N3O8P2Si,685.7255:在+Ve模式中观察:686.21[M+H],708.14[M+Na]。

[6247] 实施例7-3. 5′-DMT-2′OMe-5-脂质-3′-CNE亚磷酰胺的合成-通过核碱基掺入所需部分。

[6248]



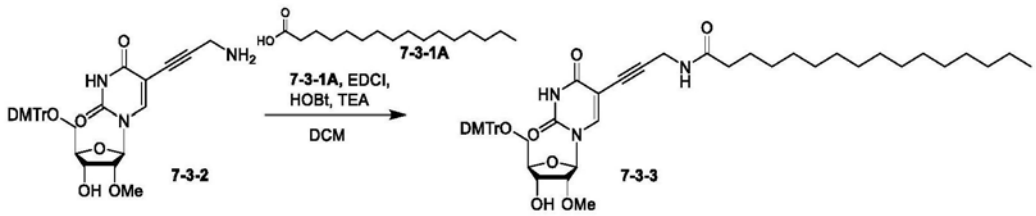
[6249] 化合物7-3-2的制备。

[6250]



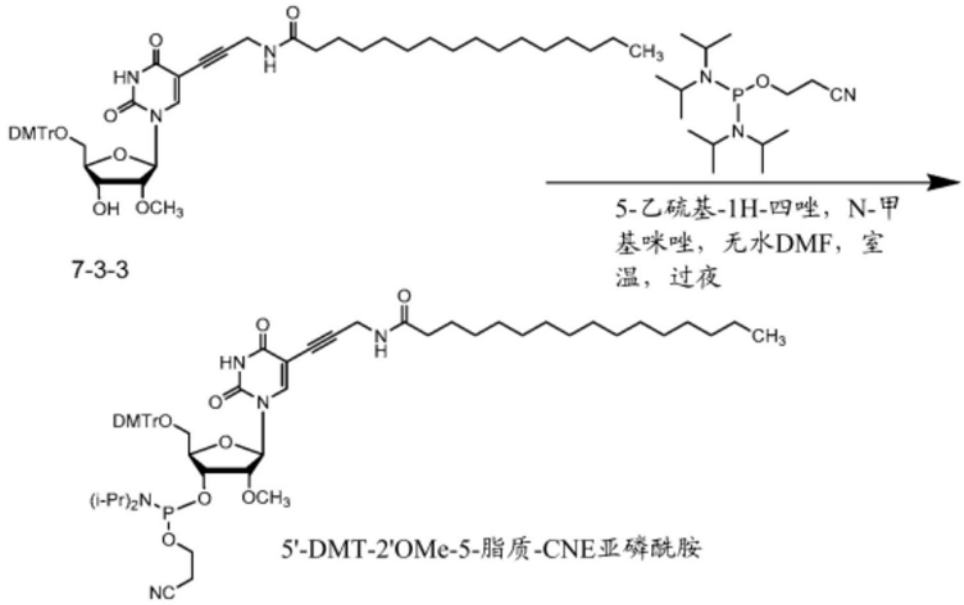
[6251] 将在DMF(130mL)中的化合物7-3-1(13.00g,18.94mmol)、丙-2-炔-1-胺(2.09g,37.87mmol,2.43mL)、CuI(901.63mg,4.73mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(2.19g,1.89mmol)和TEA(3.83g,37.87mmol,5.25mL)的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在25℃下在N_2气氛和黑暗中搅拌12小时。LC-MS表明化合物7-3-1已完全消耗,并且检测到一个具有所需MS的主峰。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=100/1至0:1)进行纯化。获得作为黄色固体的化合物7-3-2(11.00g,粗产物)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=8.23(s,1H),7.48-7.14(m,13H),6.83(br d,J=7.3Hz,5H),5.94(br s,1H),4.48(br t,J=5.8Hz,2H),4.05(br d,J=6.4Hz,2H),3.93(br d,J=2.9Hz,1H),3.81-3.70(m,8H),3.62(s,4H),3.52(br d,J=11.0Hz,2H),3.35(br d,J=9.0Hz,1H)。LCMS:($M+H^+$):614.2。TLC(二氯甲烷/甲醇=10:1)Rf=0.19.

[6252] 化合物7-3-3的制备。

[6253] 

[6254] 向在DCM(130mL)中的棕榈酸(5.06g,19.72mmol)的溶液中加入TEA(3.63g,35.85mmol,4.97mL)、EDCI(5.15g,26.89mmol)、HOBt(3.63g,26.89mmol)和化合物7-3-3(11.00g,17.93mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时.LC-MS表明化合物7-3-3已完全消耗,并且检测到一个具有所需MS的主峰。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:乙酸乙酯=10/1至0:1 二氯甲烷:乙酸乙酯=100/1至0:1)进行纯化。获得作为黄色固体的化合物7-3-3(6.20g,40.58%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=8.25(s,1H),7.50-7.14(m,10H),6.90-6.77(m,4H),5.93(d,J=2.0Hz,1H),5.01(br s,1H),4.53-4.44(m,1H),4.06(br d,J=6.8Hz,1H),3.94(dd,J=2.0,5.1Hz,1H),3.83-3.73(m,9H),3.63(s,3H),3.55-3.48(m,1H),3.39(dd,J=2.5,11.1Hz,1H),2.79(q,J=7.1Hz,1H),1.85-1.76(m,2H),1.50-1.41(m,2H),1.24(br s,22H),0.87(t,J=6.7Hz,3H)。^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$):δ=172.37,162.32,158.66,158.58,158.55,149.58,144.63,142.49,135.55,135.44,130.14,130.00,129.94,128.08,127.86,126.91,113.51,113.35,99.62,89.56,87.56,86.85,83.77,83.68,74.14,68.49,61.77,58.82,55.24,45.30,36.10,31.89,29.84,29.67,29.63,29.49,29.37,29.33,25.42,22.66,14.79,14.11,9.74。LCMS:($M+H^+$):850.4.

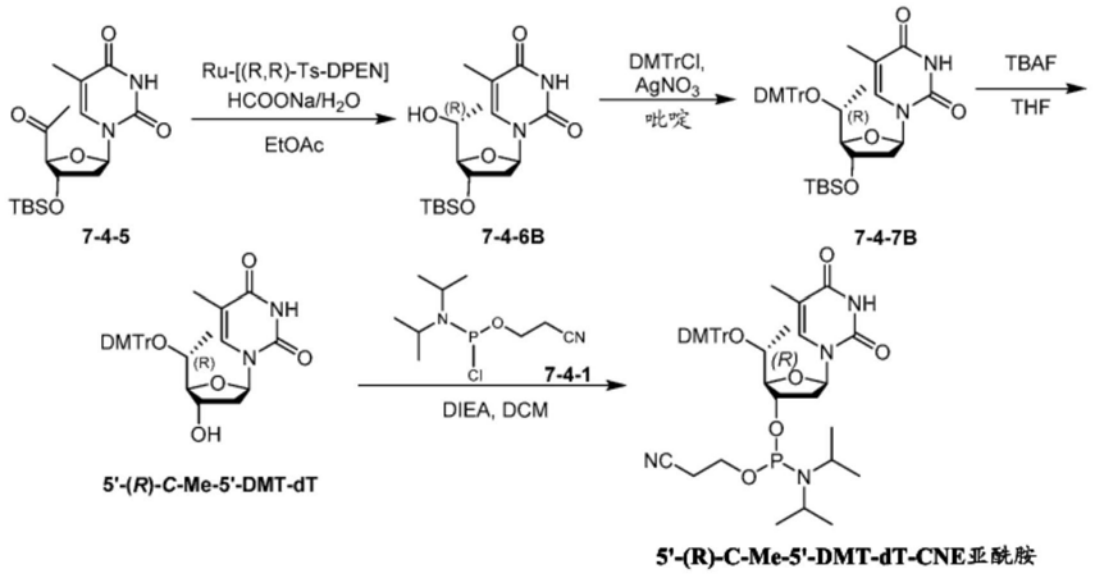
[6255] 5′-DMT-2′OMe-5-脂质-3′-CNE亚磷酰胺的制备。

[6256] 

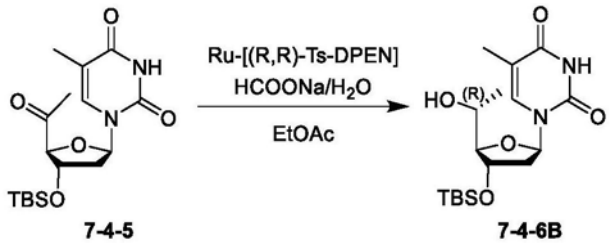
[6257] 将化合物7-3-3(2.8g,3.29mmol)与无水甲苯共蒸发两次(25mLx2),并在高真空下干燥过夜。将干燥的泡沫状固体溶解在无水DMF(5ml)中,并加入5-乙硫基-1H-四唑(0.43g,3.29mmol)、N-甲基咪唑(0.052mL,0.66mmol),之后加入2-氰乙基-N,N,N′,N′-四异丙基亚磷酰二胺(1.49g,4.93mmol)。将反应混合物在室温下在氩气气氛下搅拌过夜。在TLC表明反应完成之后,将反应用EtOAc(70mL)稀释并用水性饱和的$NaHCO_3$溶液(10mL)洗涤,并经

Mg_2SO_4干燥。将溶剂在减压下蒸发，并在高真空下干燥过夜。将干燥的粗产物通过Combi-Flash Rf(Teledyne ISCO)使用80g硅胶柱(用3个柱体积的乙酸乙酯与5%TEA将其预失活)进行纯化，用含有5%TEA的己烷/乙酸乙酯/乙腈作为洗脱液，以得到作为泡沫状固体的5′-DMT-2′OMe-5-脂质-3′CNE亚磷酰胺。产率3.1g(90%)。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ150.58(s)150.26(s)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ172.20,172.18,161.78,161.66,158.70,158.68,149.45,149.35,144.71,144.57,142.69,142.62,137.91,135.63,135.53,135.49,135.40,130.16,130.11,128.08,128.06,128.01,127.00,126.97,117.71,117.51,113.39,113.36,113.32,99.75,99.46,89.30,89.26,88.49,88.00,87.05,86.84,83.86,83.04,82.98,82.93,82.66,77.39,77.27,77.07,76.75,74.45,74.30,69.88,69.77,69.64,62.10,61.24,58.94,58.92,58.65,58.47,58.44,57.97,57.76,55.30,55.27,43.35,43.32,43.23,43.19,36.11,36.09,33.26,31.90,29.88,29.67,29.65,29.63,29.58,29.50,29.37,29.33,25.41,24.70,24.64,24.61,24.57,24.54,24.50,22.66,20.47,20.40,20.34,20.27,14.82,14.09。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40(dd,J＝10.5,7.6Hz,2H),7.35-7.12(m,7H),6.78(ddd,J＝9.0,4.2,2.7Hz,4H),4.82(dt,J＝22.1,4.9Hz,1H),4.57-4.38(m,1H),4.24-4.10(m,1H),4.06-3.96(m,1H),3.86-3.67(m,7H),3.67-3.58(m,2H),3.57-3.39(m,6H),3.25(ddd,J＝13.5,11.3,2.8Hz,1H),2.55(t,J＝6.1Hz,1H),2.30(t,J＝6.2Hz,1H),1.71(qd,J＝7.4,7.0,1.4Hz,2H),1.38(dtt,J＝10.5,7.7,2.8Hz,2H),1.09(dd,J＝6.7,5.1Hz,17H),0.97(d,J＝6.8Hz,3H),0.80(t,J＝6.6Hz,3H)。MS:LCMS:计算的C59H82N5O10P;1051.5730;在+Ve模式中观察:m/z:1153.69[M+Et_3N]。

[6258] 实施例7-4. 5′-(R)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE亚酰胺的合成。

[6259] 

[6260] 化合物7-4-6B的制备。

[6261] 

[6262] 将在EtOAc(460.00mL)和甲酸钠(353.17g,5.19mol)的混合物中的化合物7-4-5(46.00g,124.83mmol)的溶液溶解在水(1.84L)中,并且然后加入[[(1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-(对甲苯磺酰基)氨基]-氯代-钌;1-异丙基-4-甲基-苯(1.59g,2.50mmol)。将所得的两相混合物在25℃下在N_2下搅拌12小时。TLC表明起始物质被消耗。将混合物用EtOAc(50mL*3)萃取。将组合的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物。将残余物通过从石油醚/乙酸乙酯=5:1中重结晶进行纯化,以得到作为白色固体的化合物7-4-6B(36.00g,77.83%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=11.31(s,1H),7.67(s,1H),6.16(dd,J=5.5,8.8Hz,1H),5.05(d,J=5.1Hz,1H),4.49(br d,J=5.1Hz,1H),3.78-3.70(m,1H),3.55(d,J=3.7Hz,1H),2.20-2.09(m,1H),1.96(br dd,J=5.7,13.0Hz,1H),1.77(s,3H),1.11(d,J=6.4Hz,3H),0.87(s,9H),0.09(s,6H)。HPLC:HPLC纯度:97.7%。SFC:SFC纯度:99.1%。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)Rf=0.37。

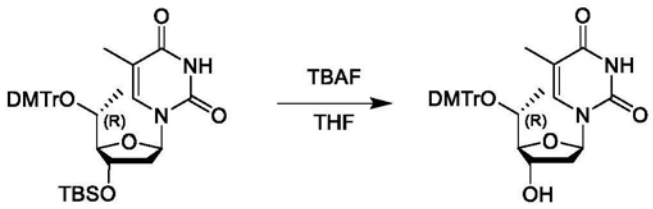
[6263] 化合物7-4-7B的制备。

[6264] 

7-4-6B 7-4-7B

[6265] 将化合物7-4-6B(18.00g,48.58mmol)通过在旋转蒸发仪上与吡啶(100mL)和甲苯(100mL*2)共沸蒸馏来干燥。将在吡啶(180.00mL)和THF(720.00mL)的混合物中的化合物7-4-6B(18.00g,48.58mmol)和DMTCl(1.89g,5.59mmol)的溶液进行脱气并用N_2吹扫3次,并且然后加入$AgNO_3$(14.19g,83.56mmol)。将混合物在25℃下搅拌15小时。TLC表明起始物质被消耗。加入MeOH(5mL)并搅拌15分钟,并且然后将混合物过滤并将滤饼用甲苯(300mL*3)洗涤。浓缩滤液,以得到作为黄色油状物的化合物7-4-7B(65.38g,粗产物)。混合物无需任何纯化直接用于下一个步骤。TLC(石油醚/乙酸乙酯)Rf=0.63。

[6266] 5′-(R)-C-Me-5′-DMTr-dT的制备。

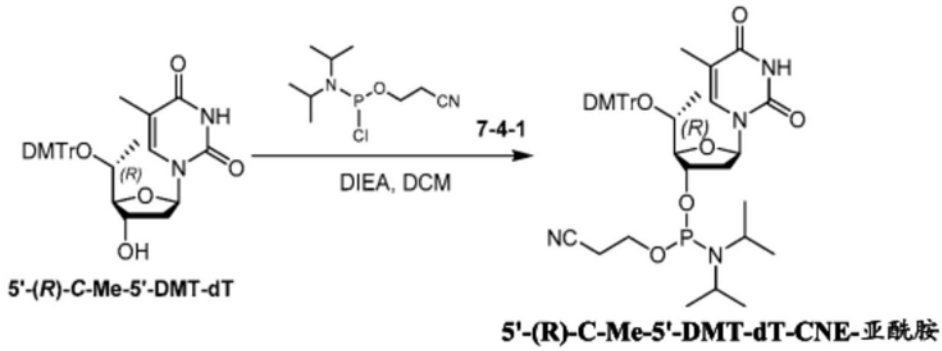
[6267] 

7-4-7B 5'-(*R*)-*C*-Me-5'-DMTr-dT

[6268] 向在THF(650.00mL)中的化合物7-4-7B(65.38g,97.16mmol)的溶液中加入TBAF(1M,184.60mL)。将混合物在25℃下搅拌12小时。TLC表明起始物质被消耗。将混合物浓缩以提供粗产物,并且然后加入饱和的NaCl(5%水性,200mL*2),并且将混合物用EtOAc(200mL*3)萃取。将组合的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物,将所述粗产物通过MPLC(石油醚:乙酸乙酯 5:1、1:1、1:4,5%TEA)进行纯化,以提供作为白色固体的5′-(R)-C-Me-5′-DMTr-dT(47.50g,85.03mmol,87.52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=11.32(s,1H),7.46(br d,J=7.8Hz,2H),7.37-7.25(m,6H),7.23-7.16(m,1H),7.07(s,1H),6.89

(dd,J＝4.6,8.5Hz,4H),6.12(t,J＝7.2Hz,1H),5.27(d,J＝4.6Hz,1H),4.54-4.46(m,1H),3.73(d,J＝1.8Hz,6H),3.62(t,J＝2.9Hz,1H),3.40-3.34(m,1H),2.09-2.02(m,2H),1.40(s,3H),0.77(d,J＝6.2Hz,3H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6):δ＝163.98,158.58,150.81,146.95,137.11,136.79,135.76,130.49,130.41,128.20,128.15,127.04,113.54,113.52,110.16,89.87,86.24,83.35,70.28,70.05,60.20,55.47,55.35,21.20,17.82,14.52,12.08。HPLC:HPLC纯度:98.7%。LC-MS:(M-H$^+$)＝557.2;LCMS purity:98.9%。SFC:SFC纯度:100.0%。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1:1,5%TEA)Rf＝0.02。

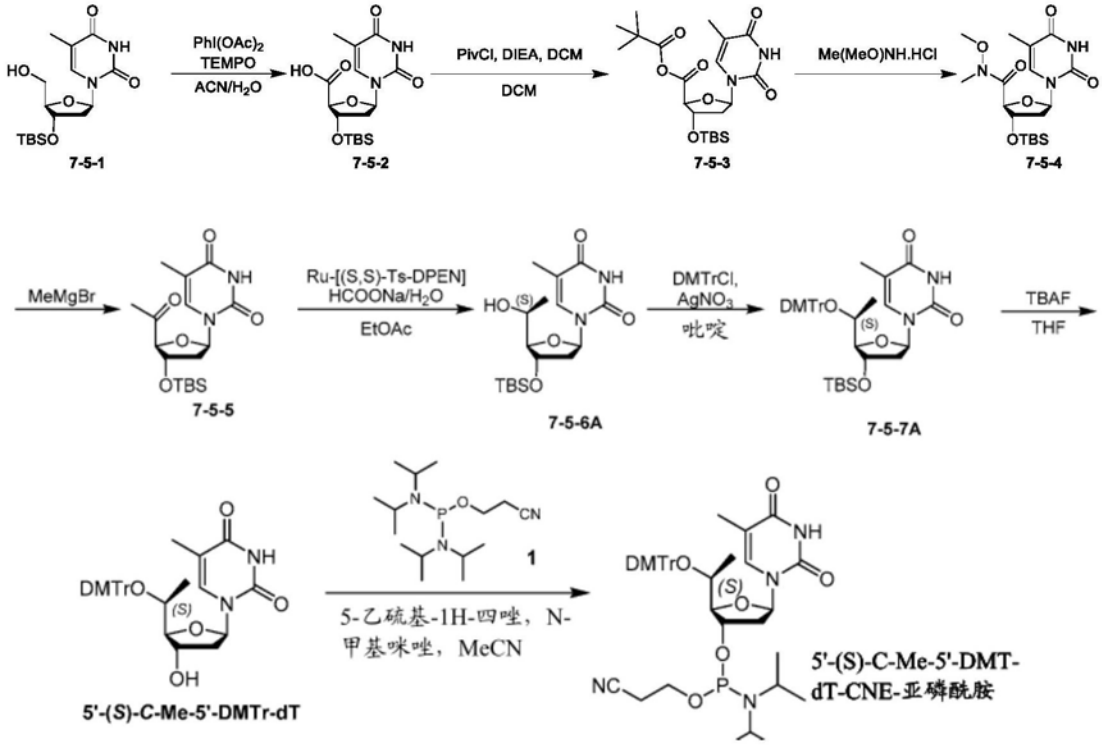
[6269] 5′-(R)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE-亚酰胺的制备。

[6270] 

[6271] 将5′-(R)-C-Me-5′-OMT-dT(5g,8.95mmol)用甲苯(50mL)干燥。在0℃下在N_2下向在无水DCM(50mL)中的DIEA(1.39g,10.74mmol,1.87mL)和5′-(R)-C-Me-5′-DMT-dT(5g,8.95mmol)的溶液中加入化合物7-4-1(2.76g,9.40mmol)。将混合物在15℃下搅拌2小时。TLC表明起始物质被消耗,并且发现了两个新点。将混合物通过添加饱和水性$NaHCO_3$(20mL)淬灭并且用DCM(30mL*3)萃取。将组合的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物,将所述粗产物在来自Teledyne的Combiflash仪器上进行纯化。首先通过用含有5%Et_3N的10%EtOAc/石油醚(300mL)洗脱,对40g硅胶柱进行预处理。将粗产物溶解在含有5%Et_3N的体积比为2:1的二氯甲烷:石油醚中,并装载到柱上。装载之后,使用以下梯度运行纯化过程:含有5%Et_3N的10%至50%EtOAc/石油醚。收集馏分。蒸发溶剂之后,获得作为白色固体的5′-(R)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE-亚酰胺(3.6g,53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝8.11(br s,1H),7.53(br d,J＝7.7Hz,3H),7.42(br t,J＝8.2Hz,4H),7.32-7.17(m,4H),7.07-6.99(m,1H),6.84(br d,J＝8.2Hz,4H),6.31(br dd,J＝5.5,8.7Hz,1H),4.94(br s,1H),3.96-3.73(m,10H),3.72-3.41(m,4H),2.65(td,J＝6.1,18.0Hz,2H),2.53-2.37(m,1H),2.10(br d,J＝8.2Hz,1H),1.47(br s,4H),1.33-1.16(m,15H),1.00-0.90(m,3H)。^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ＝148.81(s,1P),148.35(s,1P)。

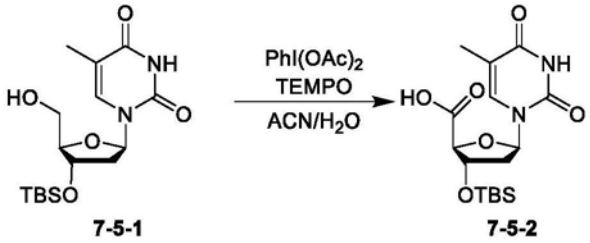
[6272] 实施例7-5. 5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE亚酰胺的合成。

[6273]



[6274] 化合物7-5-2的制备。

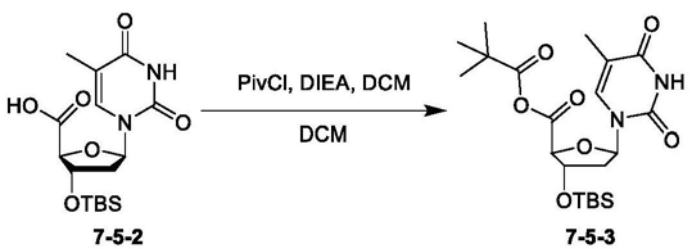
[6275]



[6276] 在10℃下向在H_2O(250.00mL)和MeCN(250.00mL)的混合物中的化合物7-5-1(63.00g,176.72mmol)的溶液中加入$PhI(OAc)_2$(125.23g,388.79mmol)和TEMPO(5.56g,35.34mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1:1,Rf＝0)表明起始物质被消耗。将混合物浓缩,并加入MTBE(1mL)。将混合物搅拌0.5小时,并且然后过滤。将滤饼用MTBE(1L*2)洗涤,并干燥,以提供作为白色固体的化合物7-5-2(126g,96.23%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO):δ＝11.21(s,1H),7.89(d,J＝1.0Hz,1H),6.18(dd,J＝5.9,8.6Hz,1H),4.61-4.41(m,1H),4.17(d,J＝0.9Hz,1H),2.51-2.26(m,3H),2.09-1.85(m,2H),1.74-1.58(m,3H),0.90-0.58(m,10H),0.00(d,J＝2.0Hz,6H)。LC-MS:($M+H^+$):371.1。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)Rf＝0。

[6277] 化合物7-5-3的制备。

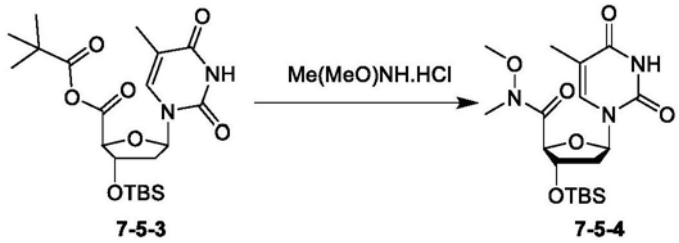
[6278]



[6279] 向在DCM(500.00mL)中的化合物7-5-2(50.00g,134.96mmol)的溶液中加入DIEA

(34.89g,269.92mmol,47.15mL)和2,2-二甲基丙酰氯(21.16g,175.45mmol)。将混合物在-10℃至0℃下搅拌1.5小时。TLC表明起始物质被消耗。在DCM中的混合物直接用于下一步骤。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)Rf=0.15。

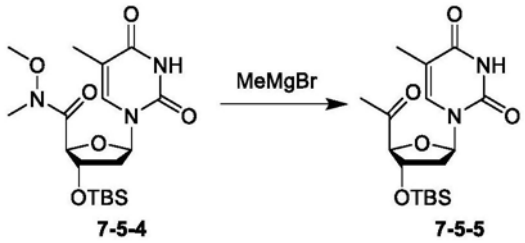
[6280] 化合物7-5-4的制备。

[6281] 

7-5-3 7-5-4

[6282] 向在DCM中的化合物7-5-3中加入TEA(40.94g,404.55mmol,56.08mL)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(19.73g,202.27mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。TLC表明起始物质被消耗。将混合物用HCl(1N,100mL)洗涤,并且然后用水性$NaHCO_3$(100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物,将所述粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1、0/1)进行纯化,以得到作为白色固体的化合物7-5-4(95.5g,85.63%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=8.29(s,1H),8.19(br s,1H),6.46(dd,J=5.1,9.3Hz,1H),4.71(s,1H),4.38(d,J=4.2Hz,1H),3.65(s,3H),3.15(s,3H),2.18-2.08(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.87(d,J=1.1Hz,3H),0.88-0.74(m,10H),0.00(d,J=3.7Hz,6H)。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)Rf=0.43。

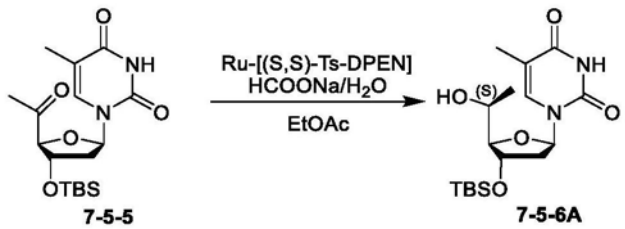
[6283] 化合物7-5-5的制备。

[6284] 

7-5-4 7-5-5

[6285] 在0℃下向在THF(1.20L)中的混合物7-5-4(115.00g,278.09mmol)的溶液中加入MeMgBr(3M,185.39mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时。TLC表明起始物质被消耗。在0℃下向混合物中加入水(1L),并将混合物用EtOAc(300mL*2)萃取。将组合的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供作为白色固体的化合物7-5-5(100.00g,97.58%产率)。混合物无需进一步纯化直接使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=8.81(br s,1H),7.95(s,1H),6.41(dd,J=5.6,8.1Hz,1H),4.60-4.40(m,2H),2.40-2.16(m,4H),1.98(s,3H),1.02-0.83(m,10H),0.14(d,J=3.3Hz,6H),0.20-0.00(m,1H)。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)Rf=0.68。

[6286] 化合物7-5-6A的制备。

[6287] 

7-5-5 7-5-6A

[6288] 将在EtOAc(460.00mL)和甲酸钠(353.17g,5.19mol)的混合物中的化合物7-5-5

(46.00g,124.83mmol)的溶液溶解在水(1.84L)中,并且加入N-[(1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺氯钌;1-异丙基-4-甲基-苯(1.59g,2.50mmol)。将所得的两相混合物在25℃下在N_2下搅拌12小时。TLC表明起始物质被消耗。将混合物用EtOAc(500mL*3)萃取。将组合的有机物用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物。将混合物通过MPLC(石油醚/MTBE=10:1至1:1)纯化7次,以提供作为黄色油状物的化合物7-5-6A(25.6g,57.53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=11.28(s,1H),7.85(s,1H),6.16(t,J=6.8Hz,1H),5.04(d,J=4.6Hz,1H),4.46-4.29(m,1H),3.79(br t,J=6.8Hz,1H),3.59(br s,1H),3.32(s,1H),2.21-2.09(m,1H),2.06-1.97(m,1H),1.76(s,3H),1.17-1.08(m,4H),0.91-0.81(m,10H),0.08(s,6H)。SFC:SFC纯度:98.6%。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)Rf=0.38。

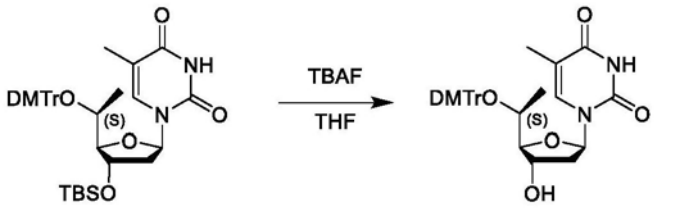
[6289] 化合物7-5-7A的制备。

[6290] 

7-5-6A 7-5-7A

[6291] 将化合物7-5-6A(12.80g,34.55mmol)通过在旋转蒸发仪上与吡啶(100mL)和甲苯(100mL*2)共沸蒸馏来干燥。将在吡啶(120.00mL)和THF(400.00mL)的混合物中的化合物7-5-6A(12.80g,34.55mmol)和DMTCl(1.89g,5.59mmol)的溶液进行脱气并用N_2吹扫3次,并且然后加入$AgNO_3$(10.09g,59.43mmol)。将混合物在25℃下搅拌15小时。TLC表明起始物质被消耗。加入MeOH(5mL)并搅拌15分钟,并且然后将混合物过滤并将滤饼用甲苯(300mL*3)洗涤。浓缩滤液,以得到作为黄色油状物的化合物7-7-7A(46.50g,粗产物)。混合物无需任何纯化直接用于下一个步骤。TLC(石油醚/乙酸乙酯)Rf=0.63。

[6292] 5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT的制备。

[6293] 

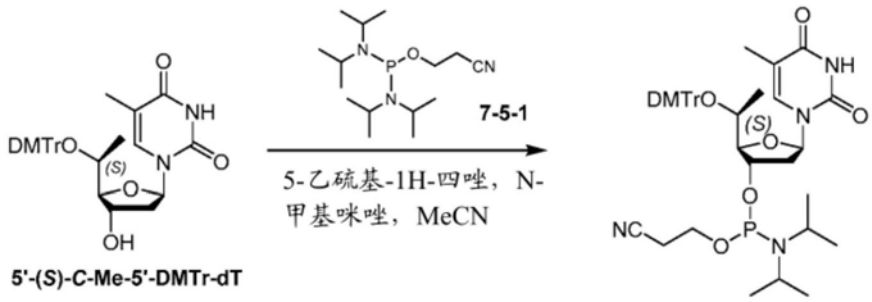
7-5-7A 5'-(S)-C-Me-5'-DMT-dT

[6294] 向在THF(460.00mL)中的化合物7-5-7A(46.50g,69.11mmol)的溶液中加入TBAF(1M,131.31mL)。将混合物在25℃下搅拌5小时。TLC表明起始物质被消耗。浓缩混合物,并且然后加入饱和的NaCl(5%水性,200mL),并且将水相用EtOAc(200mL*3)萃取。将组合的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物,将所述粗产物通过MPLC(石油醚/乙酸乙酯 5:1、1:1、1:4,5%TEA)进行纯化,以提供作为白色固体的5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT(29.0g,75.12%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ=11.35(s,1H),7.56(s,1H),7.58-7.53(m,1H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),7.37-7.24(m,6H),7.23-7.17(m,1H),6.87(t,J=8.3Hz,4H),6.13(t,J=6.9Hz,1H),5.21(d,J=4.9Hz,1H),4.23(br s,1H),3.73(d,J=2.9Hz,6H),3.67(t,J=3.7Hz,1H),3.57-3.46(m,1H),2.23-2.04(m,2H),1.67(s,3H),1.70-1.65(m,

1H),0.71(d,J＝6.2Hz,3H)。^{13}CNMR(101MHz,DMSO-d6):δ＝170.78,164.16,158.64,158.59,150.86,146.71,137.00,136.75,135.97,130.65,130.52,128.38,128.07,127.11,113.48,110.11,89.78,86.41,83.87,70.58,70.22,60.21,55.48,21.20,18.08,14.53,12.54。HPLC:HPLC纯度:98.4%。LCMS:(M-H+)＝557.2;LCMS纯度:99.0%。SFC:SFC纯度:99.4%。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1:1,5%TEA)Rf＝0.01。

[6295] 5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE-亚酰胺的制备。

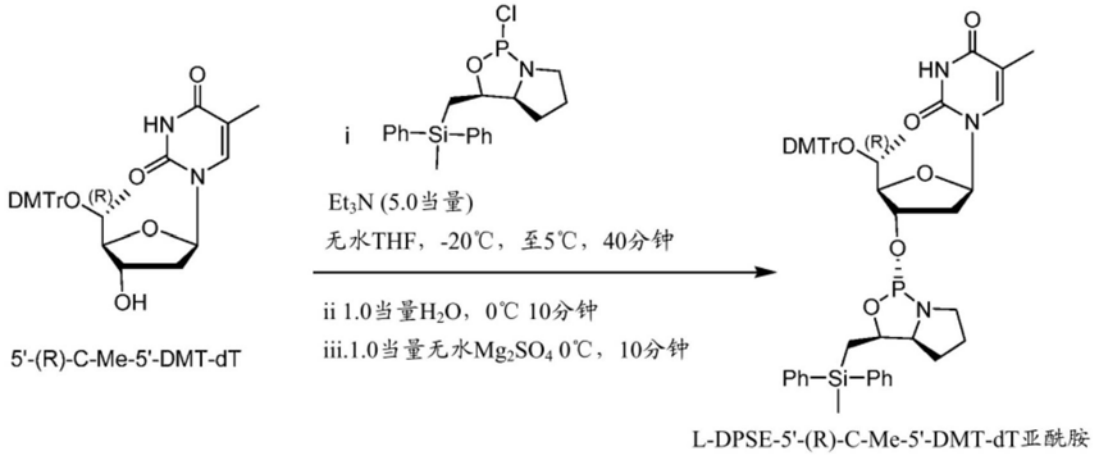
[6296]



[6297] 向在MeCN(50.00mL)中的5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT(5.00g,8.95mmol)的溶液中加入5-乙基氢硫基-2H-四唑(1.17g,8.95mmol)、1-甲基咪唑(1.47g,17.90mmol,1.43mL)和化合物7-5-1(4.05g,13.43mmol,4.26mL)。将反应混合物在20℃下在N_2下搅拌2小时。TLC和LC-MS表明一些起始物质被消耗,并形成了所需物质。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物用EtOAc(20mL)稀释。将反应混合物用水性饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供粗产物,将所述粗产物通过MPLC(石油醚5%TEA:乙酸乙酯 10:1至1:1)进行纯化,以提供作为白色固体的5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE-亚酰胺(4.3g,63.31%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝8.19(br s,1H),7.69-7.60(m,1H),7.54(s,1H),7.43-7.33(m,2H),7.32-7.07(m,8H),6.73(ddd,J＝3.7,5.8,9.0Hz,4H),6.27-6.15(m,1H),4.49-4.37(m,1H),3.82-3.65(m,8H),3.63-3.55(m,2H),3.53-3.39(m,3H),2.50(t,J＝6.3Hz,1H),2.46-2.31(m,1H),2.29-2.19(m,1H),2.16-2.04(m,1H),1.68(s,3H),1.20-1.00(m,13H),0.95(d,J＝6.8Hz,3H),0.92-0.74(m,4H)。^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ＝149.11(s,1P),148.99(s,1P)。

[6298] 实施例7-6.L-DPSE-5′-(R)-C-Me-5′-DMT-dT亚酰胺的合成。

[6299]

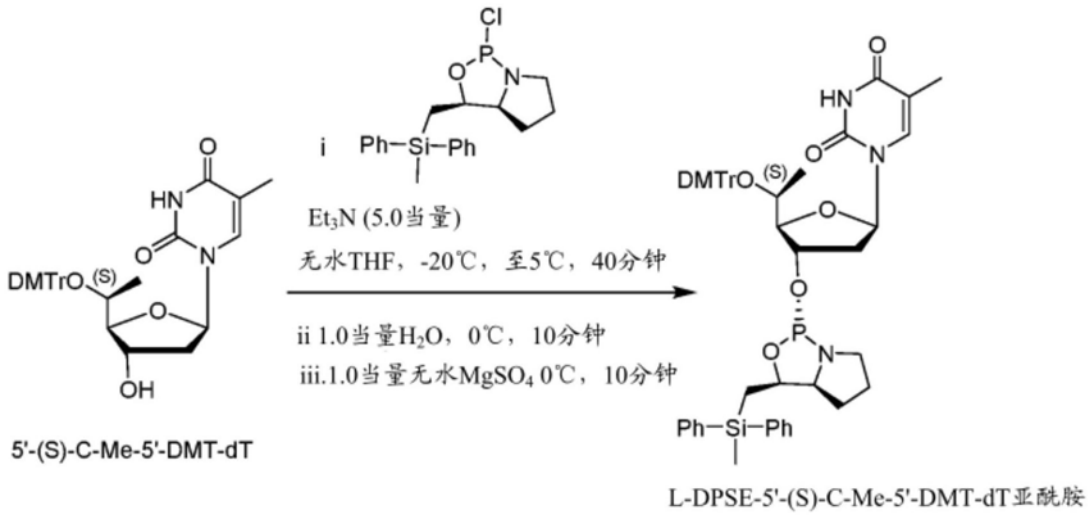


[6300] 将5′-(R)-C-Me-5′-OMT-dT(11.17g,20mmol)通过与80mL的无水甲苯在45℃下共

蒸发干燥两次，并在高真空下保持过夜。然后将干燥的5′-(R)-C-Me-5′-OMT-dT在氩气下于500mL三颈烧瓶中溶解在干燥THF(80mL)中，之后添加三乙胺(13.93mL，100mmol)，并将混合物冷却至-40℃。通过注射器向此冷却的混合物中逐滴加入来自储备液的粗L-DPSE-NOPCl(30mmol，1.4当量，在THF 40mL中)的溶液(～15分钟，保持内部温度-40℃至-35℃)。然后将混合物逐渐温热至5℃。在5℃下30分钟后，TLC和LC-MS分析表明SM完全转化为产物(总反应时间2小时)。将反应混合物在冰浴中冷却，并通过添加水(0.36mL，20mmol)将反应淬灭。将混合物搅拌10分钟，之后添加无水Mg_2SO_4(3.0g，20mmol)。将反应通过无气Schlenk滤管过滤，用干燥THF(60mL)洗涤，并将溶剂在28℃下在旋转蒸发下蒸发，以得到作为灰白色固体的粗产物，将所述粗产物在高真空下干燥过夜。将干燥的粗产物通过使用220硅胶柱(用3个柱体积的乙酸乙酯与5％TEA将其预失活)的Combi-Flash Rf(Teledyne ISCO)进行纯化，使用含有5％TEA的乙酸乙酯/己烷混合物作为溶剂。将馏分通过TLC和LC-MS分析，并合并在一起。将溶剂在旋转蒸发仪中在28℃下蒸发，并将残余物在高真空下干燥，以得到作为白色固体的产物。产率：16.3g(91％)。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ7.50-7.36(m，6H)，7.35-7.06(m，13H)，6.85(d，J＝1.4Hz，1H)，6.73(dq，J＝8.7，3.2Hz，4H)，6.13(dd，J＝9.3，5.3Hz，1H)，5.10(td，J＝7.8，7.1，3.4Hz，1H)，4.80(dt，J＝8.6，5.8Hz，1H)，4.04(q，J＝7.1Hz，1H)，3.69(d，J＝2.3Hz，6H)，3.57-3.36(m，3H)，3.29-3.05(m，2H)，2.05(dd，J＝13.6，5.5Hz，1H)，1.96(s，2H)，1.73-1.50(m，3H)，1.47-1.32(m，2H)，1.30(d，J＝1.2Hz，3H)，1.17(t，J＝7.2Hz，2H)，0.75(d，J＝6.5Hz，3H)，0.60(s，3H)。^{31}P NMR(162MHz，$CDCl_3$)δ151.34(s)。MS：LCMS：计算的C51H56N3O8PSi，897.3574；在+Ve模式中观察：m/z：898.52[M+H]；999.95[M+Et3N]。^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ171.12，163.83，158.65，158.61，150.21，146.50，136.96，136.71，136.59，135.94，135.54，134.60，134.34，130.24，130.15，129.45，129.39，128.02，127.96，127.94，127.88，127.79，126.86，113.17，113.11，110.93，89.27，89.25，86.48，83.68，79.09，78.99，77.42，77.30，77.10，76.78，71.78，71.70，70.26，68.39，68.36，60.39，55.24，47.19，46.83，46.09，39.48，39.44，27.35，25.97，25.93，21.05，18.33，17.85，17.81，14.23，11.73，11.45。

[6301] 实施例7-7.L-DPSE-5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT亚酰胺的合成。

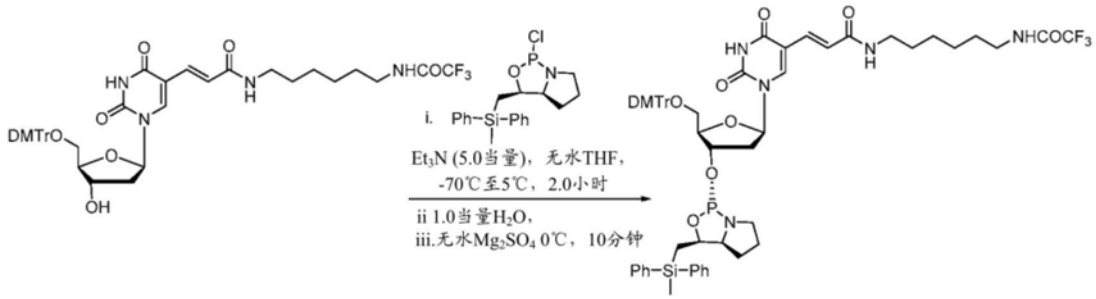
[6302]



[6303] 将5′-(S)-C-Me-5′-OMT-dT(1.20g，2mmol)通过与20mL的无水甲苯在45℃下共蒸发干燥两次，并在高真空下保持过夜。然后将干燥的5′-(S)-C-Me-5′-OMT-dT在氩气下于

100mL三颈烧瓶中溶解在干燥THF(20mL)中,之后添加三乙胺(1.4mL,10mmol),并将混合物冷却至-40℃。通过注射器向此冷却的混合物中逐滴加入来自储备液的粗L-DPSE-NOPCl(3mmol,1.5当量,在THF 3.0mL中)的溶液～5分钟(保持内部温度-40℃,然后逐渐温热至5℃)。在5℃下30分钟后,TLC和LC-MS分析表明SM完全转化为产物(总反应时间1.5小时)。将反应混合物在冰浴中冷却,并通过添加水(0.036mL,2mmol)将反应淬灭。将混合物搅拌10分钟,之后添加无水$MgSO_4$(0.3g,2mmol)。将反应通过无气Schlenk滤管过滤,并且用干燥THF(20mL)洗涤。将溶剂在28℃下在旋转蒸发下蒸发,以提供灰白色固体,将其在高真空下干燥过夜。将干燥的粗产物通过使用40g硅胶柱(用3个柱体积的乙酸乙酯与5%TEA将其预失活)的Combi-Flash Rf(Teledyne ISCO)进行纯化,使用含有5%TEA的乙酸乙酯/己烷混合物作为溶剂。柱纯化之后,将馏分通过TLC和LC-MS进行分析,并合并在一起,并且在28℃下在旋转蒸发仪中进行蒸发。将残余物在高真空下干燥,以得到作为白色固体的L-DPSE-5′-(S)-C-Me-5′-DMT-dT亚酰胺。产率:1.27g(70%)。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ149.73(s)。MS:LC-MS;计算的:C51H56N3O8PSi,897.3574;在+Ve模式中观察:m/z:898.56[M+H]。

[6304] 实施例7-8.L-DPSE-5'-DMT-5-C6-氨基接头亚磷酰胺的合成-通过核碱基掺入所需部分。

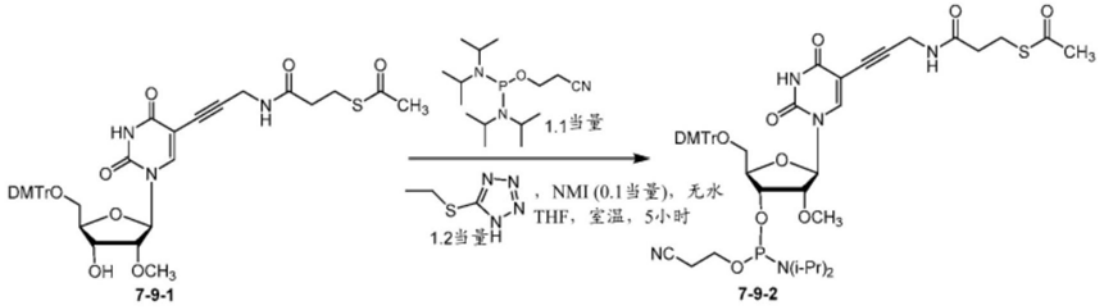
[6305] 

[6306] 将5′-DMT-5-C6氨基TFA-dT(25g,31.5mmol,来自Berry&Associates Inc)通过与100mL的无水甲苯在45℃下共蒸发干燥两次,并在高真空下保持过夜。然后将干燥物质在氩气下于500mL三颈烧瓶中溶解在干燥THF(100mL)中,之后添加三乙胺(21.92mL,157mmol),并且然后冷却至-70℃。通过注射器向此冷却的混合物中逐滴加入来自储备液的粗L-DPSE-NOPCl(44mmol,1.4当量,在THF 44mL中)的溶液(～15分钟,保持内部温度-60℃至-50℃)。将混合物逐渐温热至5℃。在5℃下30分钟后,TLC和LC-MS分析表明SM完全转化为产物(总反应时间2小时)。将反应混合物在冰浴中冷却,并通过添加水(0.56mL,20.2mmol)淬灭并搅拌10分钟,之后加入无水Mg_2SO_4(3.8g,31.5mmol)。将反应通过无气Schlenk滤管过滤,用干燥THF(80mL)洗涤,并在28℃下在旋转蒸发下蒸发,以得到作为灰白色固体的粗产物,将所述粗产物在高真空下干燥过夜。将干燥的粗产物通过使用220硅胶柱(用3个柱体积的乙酸乙酯与5%TEA将其预失活)的Combi-Flash Rf(Teledyne ISCO)进行纯化,使用含有5%TEA的乙酸乙酯/己烷混合物作为溶剂。柱纯化之后,将馏分通过TLC和LC-MS分析,并合并在一起。将溶剂在旋转蒸发仪中在28℃下蒸发,并将残余物在高真空下干燥,以得到作为白色固体的产物。产率:30g(88%)。MS:LC-MS;计算的:C60H67F3N5O10PSi,1133.4347;在+Ve模式中观察:1235.55(M+Et3N)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.78(s,1H),7.40(ddd,J＝9.8,6.5,2.2Hz,5H),7.32(d,J＝7.3Hz,2H),7.30-7.09(m,15H),6.99(d,J＝15.5Hz,1H),6.76(dd,J＝8.9,2.7Hz,4H),6.54(d,J＝15.5Hz,1H),5.12(t,J＝6.1Hz,1H),4.66-4.49(m,2H),4.04

(q,J＝7.1Hz,1H),3.81(q,J＝3.0Hz,1H),3.67(s,6H),3.41(ddt,J＝14.8,10.2,7.7Hz,1H),3.30-3.13(m,4H),3.12-2.91(m,4H),1.96(s,2H),1.92-1.69(m,2H),1.58(ddt,J＝15.1,11.6,8.0Hz,1H),1.50-1.29(m,5H),1.18(tq,J＝15.8,8.8,8.0Hz,9H),0.52(s,3H)。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ150.88(s)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ171.18,165.77,161.89,158.76,158.74,157.85,157.49,157.12,156.76,149.17,144.52,139.69,136.68,135.86,135.53,135.44,134.54,134.30,131.15,129.97,129.89,129.44,129.38,128.09,127.93,127.91,127.18,122.36,120.31,117.44,114.58,113.42,113.39,111.72,110.53,86.65,86.04,86.02,85.67,79.28,79.19,77.42,77.31,77.11,76.79,73.20,73.12,68.05,68.02,63.09,60.41,55.27,46.96,46.60,45.81,40.48,39.56,38.88,29.33,28.52,27.23,25.83,21.04,17.55,17.52,14.20。

[6307] 实施例7-9. 5-炔基硫代乙酸酯-5′-DMT-3′CNE-2′OMe-U亚酰胺的合成。

[6308]



[6309] 将化合物7-9-1(5.0g,6.72mmol)与无水甲苯共蒸发两次(40mL x 2),并在高真空下干燥过夜。将干燥的黄色固体在氩气下溶解在无水THF(14ml,～0.5mmol/mL)中,并向溶液中加入5-乙硫基-1H-四唑(1.05g,8.07mmol)、N-甲基咪唑(0.045g,0.044mL,0.67mmol),之后加入2-氰乙基-N,N,N′,N′-四异丙基亚磷酰二胺(2.23g,2.34mL,7.39mmol)。将反应混合物在室温下在氩气下搅拌5小时。(溶剂体系:40%CH_3CN/EtOAC/5%TEA)用上述溶剂体系预平衡的TLC表明反应在5小时内完成,这也被LC-MS确认。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并将溶液转移至分液漏斗,用水性饱和的$NaHCO_3$溶液(40mL)洗涤,并经无水Mg_2SO_4干燥。将干燥的溶液在浴温28℃下在旋转蒸发下蒸发,以得到作为灰黄色固体的粗产物,将所述粗产物在高真空下进一步干燥过夜。将干燥的粗产物在使用80g闪蒸硅胶柱的Combi-Flash Rf(Teledyne ISCO)中进行纯化,所述硅胶柱用2个柱体积(CV 125mL,60mL/min)乙酸乙酯与5%TEA预失活,之后用20%EtOAc/己烷平衡2个柱体积。使用含有5%TEA的己烷/EtOAc/CH3CN混合物作为溶剂体系来纯化化合物。纯化之后,通过TLC和LC-MS分析柱馏分。将所需的馏分合并在一起,并在旋转蒸发仪中在28℃下蒸发,并在高真空下干燥,得到作为白色固体的7-9-2-CNE亚酰胺。产率:4.8g(76%)。MS:LC-MS;计算的:C48H58N5O11PS,943.35;在+Ve模式中观察:m/z 1045.92(M+Et3N)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.36-8.07(m,1H),7.47-7.09(m,10H),6.78(dt,J＝9.1,3.8Hz,4H),5.87(dd,J＝26.6,3.1Hz,1H),4.73(d,J＝14.9Hz,1H),4.57-4.30(m,1H),4.21-4.00(m,2H),3.86-3.32(m,17H),3.23(ddd,J＝13.0,11.2,2.5Hz,1H),2.91(td,J＝7.0,2.4Hz,2H),2.54(q,J＝6.1Hz,1H),2.27(d,J＝24.2Hz,4H),1.96(d,J＝7.1Hz,3H),1.21-0.82(m,14H)。^{31}P NMR(162MHz,$CDCl_3$)δ150.60(s),150.24(s)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ195.80,169.61,161.45,158.70,158.68,149.06,144.75,144.61,142.82,135.67,135.58,135.48,135.38,130.18,130.16,130.12,128.14,

128.11,128.09,128.02,127.01,117.69,117.53,113.42,113.38,113.34,99.60,99.33,88.98,88.95,88.50,88.06,87.06,86.85,83.89,82.99,82.62,77.34,77.22,77.02,76.70,74.55,74.40,69.74,69.62,62.04,61.26,60.38,58.97,58.59,58.47,58.45,57.89,57.68,55.34,55.31,43.33,43.21,35.44,35.41,30.54,29.95,24.71,24.65,24.63,24.58,24.56,24.49,21.04,20.50,20.43,20.38,20.31,14.20。

[6310] 如本领域技术人员容易了解的,根据本公开,化合物7-9-2可以作为亚磷酰胺用于寡核苷酸合成,从而将受保护的硫醇基掺入寡核苷酸中。去保护之后,根据本公开,通过形成一个或多个二硫键,游离硫醇基可用于连接寡核苷酸单体以形成多聚体。

[6311] 如本领域普通技术人员所了解的,根据本公开,许多技术(例如化学方法、试剂、接头、方法等)可用于制备寡核苷酸(包括具有各种5′-末端结构的那些寡核苷酸),并且用于将各种化学部分(例如,碳水化合物部分、脂质部分、靶向部分等)掺入寡核苷酸中,所述技术例如但不限于以下中描述的技术:WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2017/015555和WO/2017/062862。本文描述了用于制备寡核苷酸(包括包含各种部分的那些寡核苷酸)的示例性技术。

[6312] 实施例8.WV-2652的制备。

[6313] 向附接到CPG(120mg,71umol/g载量)的对应寡核苷酸(5′-T*fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)中加入在干燥吡啶(5mL)中的1M亚磷酸二苯酯,然后在室温下混合30分钟。将支撑体用干燥的ACN(5mL x 3)洗涤,之后在真空下干燥。然后将干燥的支撑体用注射器用吡啶-H_2O(1:1,体积比)(5mL)处理,并在室温下混合2小时,之后用干燥的ACN(5mL x 5)洗涤并在真空下干燥。将CPG的等分试样(1umol,14.1mg)在35℃下用AMA(400uL)处理2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2652(MW:6968.9;MS Obs.6966.7)。

[6314] 实施例9.WV-2653的制备。

[6315] 向附接到CPG(120mg,71umol/g载量)的对应寡核苷酸(5′-T*fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)中加入在干燥吡啶(5mL)中的1M亚磷酸二苯酯,然后在室温下混合30分钟。将支撑体用干燥的ACN(5mL x 3)洗涤,之后在真空下干燥。然后将干燥的支撑体用注射器用吡啶-H_2O(1:1,体积比)(5mL)处理,并在室温下混合2小时,之后用干燥的ACN(5mL x 5)洗涤并在真空下干燥。将CPG的等分试样(1umol,14.1mg)用在BSA-ACN(1:9,体积比)中的0.15M 3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮处理1小时。将支撑体与AMA(400uL)在35℃下混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2653(MW:7000.9;MS Obs.6997.3)。

[6316] 实施例10.WV-2654的制备。

[6317] 将附接到CPG(1umol,14.1mg)的对应寡核苷酸(5′-T*fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)用在ACN中的0.1M正丙基亚磷酰胺(氨基磷酸,N,N-双(1-甲基乙基)-、丙基2-氰基乙酯)和0.5M ETT处理15分钟,之后用在癸烷-DCM(1:4,体积比)中的1.1M TBHP处理15分钟。将支撑体与AMA(400uL)在35℃下混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2654(MW:7026.9;MS Obs.7022.0)。

[6318] 实施例11.WV-2655的制备。

[6319] 将附接到CPG(1umol,14.1mg)的对应寡核苷酸(5′-T*fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)用在ACN中的0.1M正丙基亚磷酰胺(氨基磷酸,N,N-双(1-甲基乙基)-,丙基2-氰基乙酯)和0.5M ETT处理15分钟,之后用在ACN中的0.15M 3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮处理15分钟。将支撑体与AMA(400uL)在35℃下混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2655(MW:7043.0;Obs.7040.9)。

[6320] 实施例12.WV-2656的制备。

[6321] 向附接到CPG(120mg,71umol/g载量)的对应寡核苷酸(5′-fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)加入在干燥ACN(5mL)中的0.1M二甲基C3亚磷酰胺(氨基磷酸,N,N-双(1-甲基乙基)-,3-[双(4-甲氧基苯基)苯基甲氧基]-2,2-二甲基丙基2-氰基乙酯)和0.5M ETT,并在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向支撑体中加入在干燥吡啶(5mL)中的0.1M 1,2,4-二噻唑-5-硫酮,然后在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。在室温下以连续流向支撑体中加入在DCM(5mL)中的3%TCA,持续2分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向CPG的等分试样(2umol,28.1mg)中加入在干燥吡啶(1mL)中的1M亚磷酸二苯酯,然后在室温下混合30分钟。将支撑体用干燥的ACN(2mL x 3)洗涤,之后在真空下干燥。然后将干燥的支撑体用注射器用吡啶-H_2O(1:1,体积比)(1mL)处理,并在室温下混合2小时,之后用干燥的ACN(5mL x 5)洗涤并在真空下干燥。将支撑体在35℃下与AMA(400uL)混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2656(MW:6830.8;MS Obs.6831.1)。

[6322] 实施例13.WV-2657的制备。

[6323] 向附接到CPG(120mg,71umol/g载量)的对应寡核苷酸(5′-fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mUmU-3′)加入在干燥ACN(5mL)中的0.1M二甲基C3亚磷酰胺(氨基磷酸,N,N-双(1-甲基乙基)-,3-[双(4-甲氧基苯基)苯基甲氧基]-2,2-二甲基丙基2-氰基乙酯)和0.5M ETT,并在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向支撑体中加入在干燥吡啶(5mL)中的0.1M 1,2,4-二噻唑-5-硫酮,然后在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。在室温下以连续流向支撑体中加入在DCM(5mL)中的3%TCA,持续2分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向CPG的等分试样(2umol,28.1mg)中加入在干燥吡啶(1mL)中的1M亚磷酸二苯酯,然后在室温下混合30分钟。将支撑体用干燥的ACN(2mL x 3)洗涤,之后在真空下干燥。然后将干燥的支撑体用注射器用吡啶-H_2O(1:1,体积比)(1mL)处理,并在室温下混合2小时,之后用干燥的ACN(5mL x 5)洗涤并在真空下干燥。将支撑体用在BSA-ACN(1:9,体积比)中的0.15M(1S)-(+)-(10-樟脑磺酰基)-氧氮环丙烷处理1小时。将支撑体与AMA(400uL)在35℃下混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离,以得到WV-2657(MW:6846.8;MS Obs.6844.7)。

[6324] 实施例14.WV-2658的制备。

[6325] 向附接到CPG(120mg,71umol/g载量)的对应寡核苷酸(5′-fA*mGfC*mUfU*mCfU*mUfG*mUfC*mCfA*mG*fC*mU*fU*mU*mU mU-3′)加入在干燥ACN(5mL)中的0.1M二甲基C3亚磷酰胺(氨基磷酸,N,N-双(1-甲基乙基)-,3-[双(4-甲氧基苯基)苯基甲氧基]-2,2-二甲基丙基2-氰基乙酯)和0.5M ETT,并在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向支撑体中加入在干燥吡啶(5mL)中的0.1M 1,2,4-二噻唑-5-硫酮,然后在室温下混合15分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。在室温下以连续流向支撑体中加入在DCM(5mL)

中的3％TCA，持续2分钟。将支撑体用干燥ACN(5mL x 3)洗涤。向CPG的等分试样(2umol，28.1mg)中加入在干燥吡啶(1mL)中的1M亚磷酸二苯酯，然后在室温下混合30分钟。将支撑体用干燥的ACN(2mL x 3)洗涤，之后在真空下干燥。然后将干燥的支撑体用注射器用吡啶-H_2O(1:1，体积比)(1mL)处理，并在室温下混合2小时，之后用干燥的ACN(5mL x 5)洗涤并在真空下干燥。将支撑体用在BSA-ACN(1:9，体积比)中的0.15M 3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮处理15分钟。将支撑体与AMA(400uL)在35℃下混合2小时。将混合物通过IEX纯化进行分离，以得到WV-2658(MW 6862.9;MS Obs.6860.7)。

[6326] 实施例15.WV-3122的制备。

[6327] 寡核苷酸WV-3122直至最后的T碱基都使用标准的氰基乙基亚磷酰胺化学方法以50umol的规模合成，并保留在CPG支撑体上，其中DMT保护基团位于(5′-T*fG*mUfC*mCfA*mGfC*mUfU*mUfA*mUfU*mGfGmGfAmG*T*mU-3′)上。然后将最后的磷酸酯(PO)在合成仪上添加到寡核苷酸的5′末端。简而言之，使用在二氯甲烷中的3％三氯乙酸除去DMT保护基团。在偶联步骤过程中，加入等体积的双氰基乙基-N,N-二异丙基CED亚磷酰胺(在乙腈中0.1M，ChemGenes Corporation目录号CLP-1454)和5-乙硫基四唑(在乙腈中0.5M)，接触时间为5分钟。重复所述偶联步骤。使用在四氢呋喃/吡啶/水中的0.02M碘进行氧化。通过首先用在乙腈中的20％二乙胺在支撑体上洗涤15分钟来使寡核苷酸去保护。将支撑体用乙腈洗涤并干燥。然后切割寡核苷酸，并在50℃下使用氢氧化铵/乙醇(3:1体积比)进一步去保护过夜。目标质量7062.0;观察7062.4。

[6328] 实施例16.WV-7645的制备。

[6329] 寡核苷酸WV-7645直至倒数第二个碱基(fG)都使用标准的氰基乙基亚磷酰胺化学方法以50umol的规模合成，并保留在CPG支撑体上，其中DMT保护基团位于(5′-fG*mUfC*mCfA*mGfC*mUfU*mUfA*mUfU*mG*fG*mG*fA*mG*fG*mC*T*mU-3′)上。然后使用标准偶联条件将最后的碱基(5MRdT)在合成仪上添加到寡核苷酸的5′末端。简而言之，使用在二氯甲烷中的3％三氯乙酸除去DMT保护基团。在偶联步骤过程中，加入等体积的(R)-C-Me-5′-DMT-dT-CNE亚磷酰胺(在乙腈中0.1M)和5-乙硫基四唑(在乙腈中0.5M)，接触时间为5分钟。重复所述偶联步骤。使用在吡啶中的0.1M DDTT进行硫化。然后将最后的磷酸酯(PO)在合成仪上添加到寡核苷酸的5′末端。使用在二氯甲烷中的3％三氯乙酸除去DMT保护基团。在偶联步骤过程中，加入等体积的双氰基乙基-N,N-二异丙基CED亚磷酰胺(在乙腈中0.1M，ChemGenes Corporation目录号CLP-1454)和5-乙硫基四唑(在乙腈中0.5M)，接触时间为5分钟。重复所述偶联步骤。使用在四氢呋喃/吡啶/水中的0.02M碘进行氧化。通过首先用在乙腈中的20％二乙胺在支撑体上洗涤10分钟来使寡核苷酸去保护。将支撑体用乙腈洗涤并干燥。然后将寡核苷酸切割，并在40℃下使用氢氧化铵进一步去保护过夜，从而得到约31mg 68％纯度的粗产物。将粗产物进一步纯化以提供最终产物。MW:7839.6。MS观察:7838.6。

[6330] 实施例17.掺入氨基接头的示例性程序。

[6331] 寡核苷酸WV-3973直至最后的Aeo碱基都使用标准的氰基乙基亚磷酰胺化学方法以50umol的规模合成，并将DMT保护基团留在(5′-Aeo*Geo*m5Ceo*Teo*Teo*C*T*T*G*T*C*C*A*G*C*Teo*Teo*Teo*Aeo*Teo-3′)上。然后将氨基接头在合成仪上添加到寡核苷酸的5′末端。简而言之，使用在二氯甲烷中的3％三氯乙酸除去DMT保护基团。在偶联步骤过程中，加入等体积的TFA-氨基C6 CED亚磷酰胺(0.15M，ChemGenes Corporation目录号CLP-1553

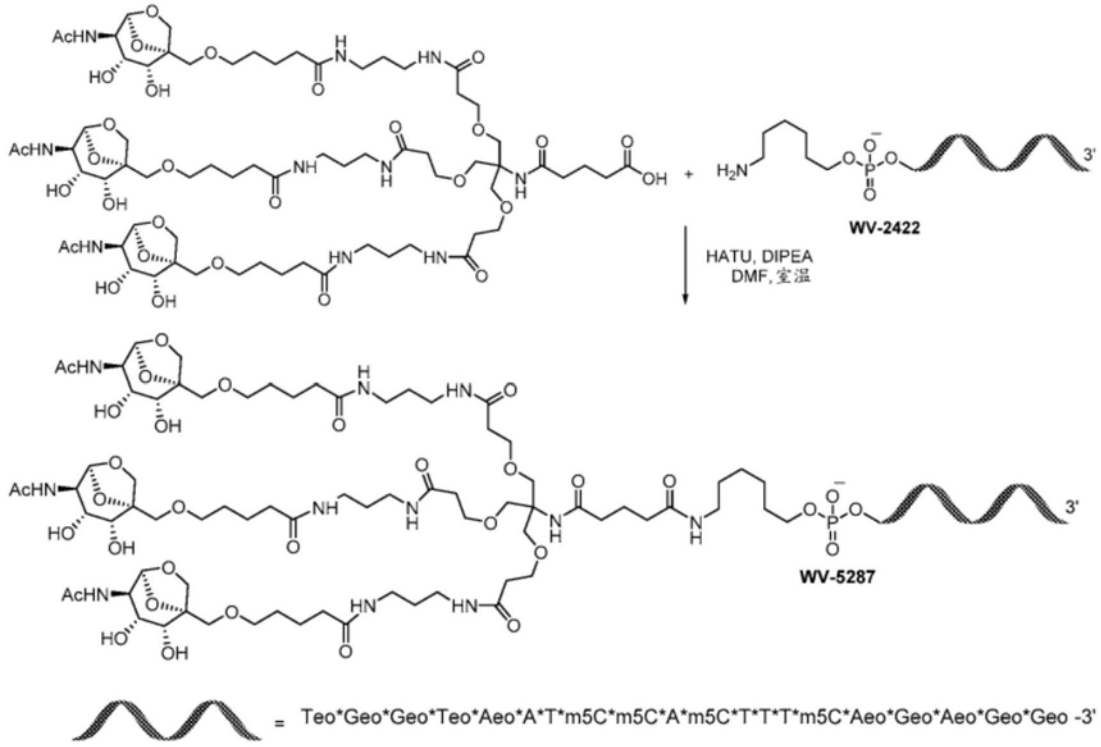
或Glen Research目录号10-1916)和5-乙硫基四唑(在乙腈中0.5M)，接触时间为5分钟。重复所述偶联步骤。使用在四氢呋喃/吡啶/水中的0.02M碘进行氧化。通过首先用在乙腈中的20％二乙胺在支撑体上洗涤15分钟来使寡核苷酸去保护。将支撑体用乙腈洗涤并干燥。然后切割寡核苷酸，并在50℃下使用氢氧化铵进一步去保护过夜。目标质量:7288.0。观察:7286.3。

[6332] 实施例18.用于在溶液相中掺入碳水化合物部分的示例性程序-WV-5287的制备。

[6333] 将在干燥乙腈(或干燥DMF)中的含有碳水化合物的羧酸化合物(2当量)、HATU(1.8当量)和二异丙基乙胺(8当量)的溶液涡旋2分钟。向此溶液中加入在水中的寡核苷酸(1当量)的溶液。将反应混合物涡旋2分钟并保持60分钟。此时，反应通常完成。在真空下除去溶剂，并用水适当稀释，并通过RP柱色谱法或IEX色谱法进行纯化。在碳水化合物(例如，GalNAc)部分被保护为乙酸酯的情况下，在纯化之前进行NH_3处理。以下描述一个实例。

[6334] WV-5287的制备-通过与WV-2422缀合掺入碳水化合物部分的实例。

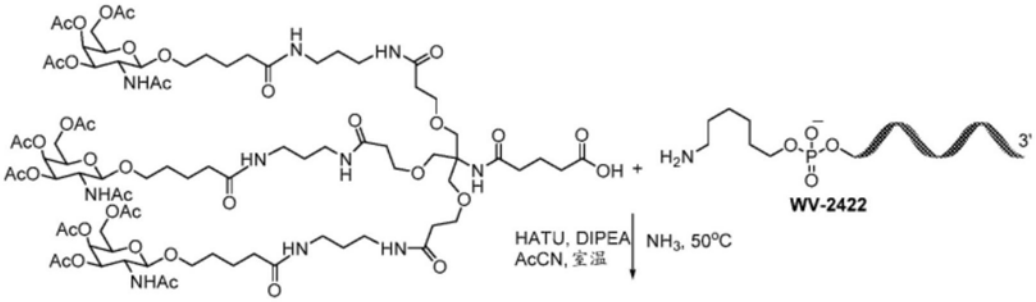
[6335] 将在3mL干燥DMF中的含有三个碳水化合物部分的羧酸(参见以下方案，17mg，10.8umol)、HATU(3.7mg，9.72umol)和DIPEA(8ul，43.2umol)的溶液充分涡旋2分钟。向此溶液中加入在1.5mL水中的WV-2422(40.6mg，5.4umol)，并将混合物摇动60分钟。通过LC-MS监测反应的完成(～1小时)。反应完成之后，在减压下除去溶剂，并将粗产物通过IEX进行纯化。计算的分子量:8961。解卷积的质量:8962。

[6336] 

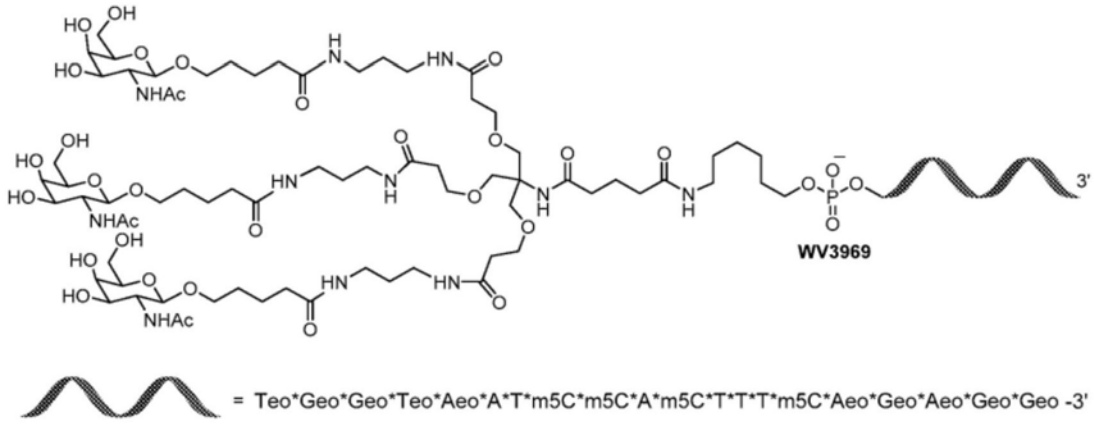
[6337] 实施例19.用于在溶液相中掺入碳水化合物部分的示例性程序-WV-3969的制备。

[6338] 将在4mL干燥AcCN中的含有三个GalNac部分的羧酸(38mg，20umol)、HATU(7mg，17.9umol)和DIPEA(15ul，80umol)的溶液充分涡旋2分钟。向此溶液中加入在2mL水中的WV-2422(50mg，6.7umol)，并将混合物摇动60分钟。通过LC-MS监测反应的完成(～1小时)。反应完成之后，在减压下除去溶剂。将粗产物溶解在30％氨溶液中，并在50℃下加热3小时，并在真空下除去溶剂。获得的粗产物通过IEX进行纯化。计算的分子量:9025。解卷积的质量:

9024。



[6339]



[6340] 实施例20.WV-8095的制备。

[6341] WV-8095的合成在ÄKTA OP100合成仪(GE healthcare)上使用12mL不锈钢柱反应器在250umol规模下使用NittoPhase HL(载量190umol/g,Kinovate Life Sciences)迭代进行。在合成过程中,链延长由四个步骤组成,即脱三苯甲基化、偶联、氧化/硫醇化和加帽。用在甲苯中的3%DCA进行脱三苯甲基化,并将UV观察命令设置在436nm。脱三苯甲基化之后,使用4CV的ACN洗掉脱三苯甲基化试剂。使用在ACN中的0.175M亚酰胺溶液和在ACN中的0.6M CMIMT针对立体限定的单体标准亚酰胺的0.6M ETT进行偶联。制备所有亚磷酰胺和ETT溶液,并在合成之前经3Å分子筛干燥至少3小时。使用之前,将CMIMT溶液经Trap Pak筛(Bioautomation)干燥90分钟。通过将40%(按体积计)的亚酰胺溶液与60%的活化剂在线混合,然后添加到柱中,进行偶联。然后将偶联混合物再循环至少8分钟,以提高偶联效率。偶联之后,用不少于2CV的ACN洗涤柱。然后将柱用加帽B溶液(乙酸酐、二甲基吡啶、ACN)混合物处理2CV,以使手性助剂胺乙酰化,用于立体限定的偶联。在此步骤之后,将柱用ACN洗涤至少2CV。然后用在ACN中的0.1M POS进行硫醇化2CV,接触时间为6分钟。在使用ACN进行2CV硫醇洗涤步骤之后,使用在线混合(1:1)的0.5CV的加帽A(在乙腈(ACN)中的20%N-甲基咪唑)和加帽B试剂进行加帽,之后进行2CV ACN洗涤。对于形成天然磷酸酯键的循环,使用1.1M TBHP溶液(在DCM和癸烷中)进行氧化2分钟和77当量。

[6342] WV-8095的切割和去保护:通过用1M TEA.HF溶液处理寡核苷酸结合的固体支撑体来除去WV-8095上的DPSE助剂,所述溶液通过以10:9:61:20的体积比混合TEA.3HF、TEA、DMF和水制成。然后将混合物在50℃下加热90分钟。将混合物冷却(冰浴),并且然后过滤(10微米)。将滤饼用ACN和水洗涤,并在真空下干燥。然后将干燥的滤饼吸收在氨:甲胺混合物(1:1,20mL)中,并将混合物在室温下摇动3.0小时。然后将混合物过滤(10微米),并将滤饼用水(3X 20mL)洗涤。获得滤液并通过UPLC分析,并且发现纯度为23.69%FLP。然后将混合物用

乙酸中和至pH值6.1。使用Nano Drop 1分光光度计(Thermo Scientific)进行定量,并且获得的产率为约21,000OD。

[6343] WV-8095的纯化:将粗WV-8095在2K生成的纤维素膜上脱盐,直至电导率≤3mScm^{-1}。然后将脱盐的物质(142mL)用20mM NaOH稀释至250mL,并装载到填充有TSKgel SuperQ 5PW(Tosoh Biosciences)的Waters AP2柱(2cm X 20cm)上。使用20mM NaOH和2.5M NaCl作为洗脱液,在ÄKTA 100 Explorer(GE Healthcare)上进行纯化。分析馏分的纯度。在一些实施方案中,此初始纯化之后的纯化程度可能不那么高(例如,合并的馏分具有约65%的纯度)。如果需要,可以进行进一步纯化以增加纯度。例如,将合并的馏分(162mL,77850D)稀释至1500mL,并使用上述条件在Source 15Q上重新纯化,从而将纯度从约65%增加至≥83%,产率为23850D。

[6344] WV-8095的脱盐:然后将纯化的WV-8095样品(23850D)在2K生成的纤维素膜上脱盐,而不会造成物质损失。然后将脱盐的材料冻干,以获得作为白色粉末的75mg的WV-8095。MW(计算的):7953.95;MS(发现的)7953.2。

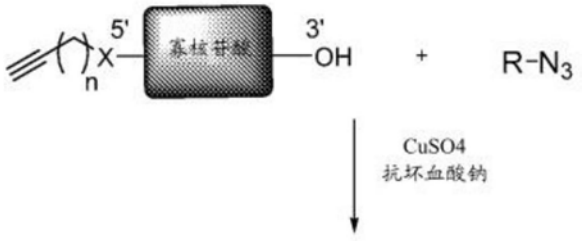
[6345] 实施例21.WV-8061的制备。

[6346] 将三天线GalNAc(30.4mg,1.6当量)和HATU(5.44mg,1.5当量)转移到50mL塑料管中。然后将无水乙腈(1.5mL)加入试管中以溶解混合物。之后在管中加入DIPEA(d=0.742,16.86uL,10当量)。然后将混合物在室温下摇动10分钟。然后将此混合物加入溶解在水(3.0mL)中的WV-8095(75mg)中,并将混合物在37℃下摇动60分钟。通过UPLC监测反应进展。1小时后发现反应完成。将反应混合物在真空下(通过速度真空)浓缩以除去乙腈。然后将所得的与GalNAc偶联的寡核苷酸WV-8061用浓缩的氢氧化铵(2mL)在37℃下处理1小时。通过UPLC监测最终产物的形成。将样品中的氢氧化铵在真空下(通过速度真空)蒸发过夜。将缀合的样品溶解在水中,并通过反相HPLC纯化。纯化之后,将物质脱盐并冻干以得到WOD-8061,产率为14000D。MW(计算的):9562.8;MS(发现的)9561.7。

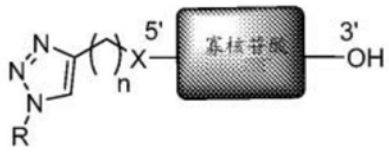
[6347] 实施例22.WV-8094的制备-乙烯基膦酸酯去保护的实例。

[6348] DMT-5′-VP-dT亚酰胺用于掺入5′-VP-dT。为了将5′-VP基团去保护,在制备寡核苷酸链之后,向具有寡核苷酸结合的支撑体(250umol)的塑料容器中加入3:96:2体积比的TMSI、DCM和吡啶的亮黄色混合物(125mL),并将混合物在室温下摇动30分钟。然后倒出TMSI溶液,并将固体支撑体用24:38:38体积比的2-十二烷硫醇、TEA和ACN的混合物(125mL x3)处理。加入最终进料的2-十二烷混合物,并静置45分钟。然后过滤混合物,用ACN(50mL X3)洗涤支撑体,并且然后如关于WV-8095所述的进行标准切割和碱基去保护。MW(计算的):8028.9;MS(发现的)8030.2。

[6349] 实施例23. 5′-三唑的制备。



[6350]



$X = CR^1R^2, O, S, NR$

R、R^1、R^2 = H、烷基、烯丙基或芳基

[6351] 将在0.2M NaCl溶液中的对应的叠氮化物(1.5μmol)、5′-炔基寡核苷酸(1μmol)、$CuSO_4$(10μmol)、抗坏血酸钠(100μmol)和三羟丙基三唑(70μmol)的混合物搅拌1小时。反应完成后,通过RP-HPLC或IEX-HPLC纯化粗产物。HPLC纯化后,组合纯馏分,并在真空下除去溶剂。将残余物溶解在水中,脱盐并冻干,以得到产物。

[6352] 在一些实施方案中,n是0-10。在一些实施方案中,n是1-10。在一些实施方案中,X是-C(R^1)(R^2)-,而R^1和R^2各自独立地是R。在一些实施方案中,X是-O-。在一些实施方案中,X是-S-。在一些实施方案中,X是-NR-。在一些实施方案中,R、R^1和R^2各自独立地是-H或者选自烷基、烯丙基和芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,R、R^1和R^2各自独立地是-H或者选自C_{1-10}烷基、C_{3-10}烯丙基和C_{6-10}芳基的任选取代的基团。在一些实施方案中,R是-H。在一些实施方案中,R^1是-H。在一些实施方案中,R^2是-H。

[6353] 实施例24.所提供的技术提供了高活性。

[6354] 对于ssRNAi,在本公开之前已被广泛接受的是,活性需要5′-磷酸化。在一些实施方案中,本公开令人惊讶地证明,利用本公开所提供的特征,不具有5′-磷酸化的寡核苷酸可以呈现与具有5′-磷酸化的传统ssRNAi设计的寡核苷酸可比或更高的活性。关于实例,参见表中所提供的数据。

[6355] 实施例25.所提供的5′-末端结构提供了高活性。

[6356] 在一些实施方案中,本公开提供了各自5′-末端结构。本公开尤其证明,例如,当用作ssRNAi试剂时,包含所提供的5′-末端修饰的寡核苷酸可以是高度活性的和/或稳定的。例如,如表46所示,所提供的寡核苷酸WV-7645表现出令人惊讶的高活性,其中IC50低至7pM。

[6357] 实施例26.所提供的技术提供高活性和/或选择性/特异性。

[6358] 本公开尤其提供了可以实现高活性和/或选择性/特异性的技术,包括敲低靶基因表达水平(例如,mRNA水平)和/或靶蛋白水平。如本文(包括但不限于下表中的数据)所证明的,所提供的技术可以选择性地降低一种mRNA的水平,但是不能降低与其仅一个碱基差异的同源mRNA的水平。因此,在一些实施方案中,本公开提供了可以实现疾病相关等位基因的转录物/产物水平的等位基因特异性降低,同时保持正常等位基因的转录物/产物水平的技术;参见,例如,表61。寡核苷酸在表1A中详细描述。

[6359] 表2和3示出了APOB的寡核苷酸的活性。不希望受任何特定理论的束缚,本公开表

明一些寡核苷酸可能能够通过RNA酶H介导的机制(例如ONT-41)或RISC介导的ssRNAi(单链RNA干扰)机制(例如WV-2112、WV-2146和WV-2147)介导敲低;并且一些寡核苷酸具有杂交格式(例如,WV-2113、WV-2148和WV-2149),其中杂交格式包含同时与RNA酶H介导的敲低和RISC介导的单链RNA干扰相关联的结构。

[6360] 表2.表2示出了靶向APOB的单链RNAi剂WV-2112的IC_{50}和95%CI(置信区间)(nM)。参考寡核苷酸是ONT-41,相当于米泊美生,它通过RNA酶H机制而不是单链RNA干扰起作用。使用的细胞是Hep3B,并且使用Lipofectamine®2000转染试剂(ThermoFisher,Grand Island,NY)递送用于APOB测定的寡核苷酸。

[6361] 表2.APOB寡核苷酸的活性。

[6362]

寡核苷酸	IC50(nM)	95%CI(nM)
ONT-41	1.0	0.52至1.93
WV-2112	1.73	0.92至3.22

[6363] 表3.表3示出了在Hep3B(或3b或3B)细胞中靶向APOB的不同单链RNAi剂的体外效能(表3A、3B和3C)和IC_{50}(表3D)(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:ONT-41、WV-2112、WV-2113、WV-2146、WV-2147、WV-2113、WV-2148和WV-2149。ONT-41是一种反义寡核苷酸,其通过RNA酶H-敲低来敲低靶转录物;其他测试的寡核苷酸是单链RNAi剂。使用的细胞是Hep3B,并且使用Lipofectamine®2000转染试剂(ThermoFisher,Grand Island,NY)递送寡核苷酸。表3D呈现了各种寡核苷酸的IC50。在本文所述的一些实验中,寡核苷酸的名称之前有前缀,诸如3b、-3b;-Huh、_Huh等,表示已分别在Hep3B或Huh7细胞中测试了所述寡核苷酸。

[6364] 表3A.APOB寡核苷酸的活性。

[6365] 在表3A、B和C以及其他表中,其中,浓度表示为(exp 10):浓度表示为10的指数(exp);例如1.398表示$10^{1.398}$nM。在各个列中,示出了来自重复实验的数据。在表3A、B和C以及其他表中,其中活性水平的数字很高,约为1:数字表示残余的mRNA水平,其中1表示100%mRNA水平或没有敲低,并且0表示0%mRNA或100%敲低(例如,第2列第2行的0.020表示相对于对照的2.0%残余mRNA水平或98.0%敲低)。

[6366]

浓度(exp 10) (nM)	ONT-41		WV-2112		WV-2113	
1.398	0.020	0.021	0.111	0.105	0.028	0.025
0.792	0.063	0.101	0.263	0.245	0.152	0.139
0.204	0.296	0.407	0.537	0.694	0.436	0.458
-0.398	0.842	0.738	0.803	0.928	0.713	0.754

[6367]

-1.000	0.903	0.819	1.066	1.112	0.872	0.884
-1.602	0.825	1.052	0.974	1.183	0.819	0.988
-2.204	1.135	0.988	1.052	1.208	0.916	1.135
-2.824	1.037	1.143	1.096	1.081	0.988	1.225

[6368] 表3B.APOB寡核苷酸的活性。

[6369]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2112		WV-2146		WV-2147	
1.398	0.111	0.105	0.127	0.088	0.180	0.162
0.792	0.263	0.245	0.308	0.245	0.436	0.313
0.204	0.537	0.694	0.600	0.579	0.579	0.564
-0.398	0.803	0.928	0.825	0.733	0.903	0.749
-1.000	1.066	1.112	1.052	0.808	1.016	0.759
-1.602	0.974	1.183	0.884	1.183	0.854	1.096
-2.204	1.052	1.208	0.988	0.954	0.797	0.941
-2.824	1.096	1.081	0.995	0.922	1.052	0.922

[6370] 表3C.APOB寡核苷酸的活性。

[6371]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2113		WV-2148		WV-2149	
1.398	0.028	0.025	0.006	0.005	0.021	0.016
0.792	0.152	0.139	0.037	0.019	0.072	0.037
0.204	0.436	0.458	0.278	0.224	0.335	0.298
-0.398	0.713	0.754	0.537	0.508	0.708	0.529
-1.000	0.872	0.884	0.781	0.625	0.754	0.583
-1.602	0.819	0.988	0.675	1.089	0.786	0.928
-2.204	0.916	1.135	0.831	0.713	0.825	0.759
-2.824	0.988	1.225	1.023	0.872	0.890	0.775

[6372] 表3D.APOB寡核苷酸的活性。

[6373] IC50以nM表示。

[6374]

寡核苷酸	IC 50(nM)
ONT-41	1.00
WV-2112	1.70
WV-2113	1.60

[6375] 如表4至11所示,构建并测试了各种寡核苷酸在体外介导ACVR2b敲低的能力。不希望受任何理论的束缚,本公开表明表4至11中的至少一些寡核苷酸可能能够介导RISC介导的ssRNAi活性。

[6376] 表4.表4A至4D示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:表4A,WV-3755至WV-3764;表4B,WV-3981至WV-3985和WV-4007至WV-4011;表4C,WV-4012至WV-4017和WV-4264至WV-4267;以及表4D,WV-4268至WV-4277。使用的细胞是横纹肌肉瘤RD细胞,并且使用Lipofectamine®2000转染试剂(ThermoFisher,Grand Island,NY)递送用于ACVR2B测定的寡核苷酸。

[6377] 表4A.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6378] 在表4至11中,包括其各个部分(例如A、B、C、D等):寡核苷酸在1、5和25nM下进行测试。示出了来自重复实验的数据。数字表示残余的mRNA水平(例如,第2列第2行中的1.135表示相对于对照的113.5%残余mRNA水平或无敲低)。

[6379]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3755	1.135	0.948	1.477	1.584	1.112	1.477
WV-3756	1.225	0.837	1.782	1.045	1.457	1.269
WV-3757	0.854	0.719	1.151	0.714	0.854	0.765
WV-3758	0.652	0.891	0.749	0.719	1.016	1.112
WV-3759	0.719	0.770	0.948	1.135	0.843	1.260
WV-3760	1.128	0.825		0.734	0.916	1.059
WV-3761	1.277	1.135	0.849	0.935	0.600	0.326
WV-3762	1.350	0.942	0.961	0.481	0.481	0.269
WV-3763	1.379	0.814	0.754	0.885	0.781	0.596
WV-3764	1.089	0.849	1.082	0.849	1.009	0.744

[6380] 表4B.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6381]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3981	1.488	1.341	0.982	1.269	1.794	1.286
WV-3982	1.045	1.002	1.260	0.909	1.128	0.968
WV-3983	0.903	0.916	0.754	1.112	0.530	0.922
WV-3984	1.408	0.885	1.135	0.442	1.059	0.825
WV-3985	0.729	1.175	1.360	0.982	1.398	0.995
WV-4007	1.573	0.471	0.572	0.604		0.427
WV-4008	0.849	0.948	1.159	0.975	0.786	0.600
WV-4009	0.739	0.808	0.592	0.621	0.685	0.396
WV-4010	0.369		0.288			
WV-4011	0.410	0.278	0.433	0.165		0.152

[6382] 表4C.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6383]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4012	0.613	0.421	0.235	0.245	0.087	0.098
WV-4013	0.626	0.530	0.385	0.407	0.111	0.117
WV-4014	0.526	0.879	0.349	0.522	0.410	0.232
WV-4015	0.564	1.045	0.352	0.445	0.396	0.217
WV-4016	1.089	0.760	0.825	0.639	0.247	0.382
WV-4017	0.803	0.724	0.541	0.639	0.302	0.235
WV-4264		1.617		1.857	2.757	1.651
WV-4265	1.217	1.217	1.135	1.234	1.067	1.097
WV-4266	0.390	0.471	0.639	0.866	0.808	0.515
WV-4267	1.023	0.860	0.843	0.639	0.643	0.604

[6384] 表4D.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6385]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4268	0.719	1.030	1.089	0.955	1.128	1.225
WV-4269	0.897	0.820	0.724	0.626	0.342	0.522
WV-4270	0.714	0.729	0.484	0.382	0.234	0.132
WV-4271	1.628	0.442	0.572	0.270		0.177
WV-4272	1.104	0.404	0.468	0.245	0.090	0.347
WV-4273	1.617	0.552	0.359	0.251	0.300	0.749
WV-4274	0.885	0.452	0.354	0.352	0.214	0.464
WV-4275	1.447	0.714	1.120	0.471	0.477	0.342
WV-4276	1.437	0.961	0.909	0.765	0.872	0.458
WV-4277	0.572	0.792	0.424	0.652	0.626	0.501

[6386] 表5.表5A和B示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:表5A,WV-4010、WV-4270、WV-4011和WV-4271;以及表5B,WV-4012、WV-4272、WV-4013和WV-4273。

[6387] 表5A.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6388]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4010	0.369		0.288			
WV-4270	0.714	0.729	0.484	0.382	0.234	0.132
WV-4011	0.410	0.278	0.433	0.165		0.152
WV-4271	1.628	0.442	0.572	0.270		0.177

[6389] 表5B.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6390]

	1 nM		5 nM		25 nM	

[6391]

WV-4012	0.613	0.421	0.235	0.245	0.087	0.098
WV-4272	1.104	0.404	0.468	0.245	0.090	0.347
WV-4013	0.626	0.530	0.385	0.407	0.111	0.117
WV-4273	1.617	0.552	0.359	0.251	0.300	0.749

[6392] 表6.表6A至C示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:表6A,WV-3755、WV-3756、WV-3981和WV-4264;表6B,WV-3757、WV-3758、WV-3982和WV-4265;以及表6C,WV-3759、WV-3760、WV-3983和WV-4266。

[6393] 表6A.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6394]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3755	1.135	0.948	1.477	1.584	1.112	1.477
WV-3756	1.225	0.837	1.782	1.045	1.457	1.269
WV-3981	1.488	1.341	0.982	1.269	1.794	1.286
WV-4264		1.617		1.857	2.757	1.651

[6395] 表6B.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6396]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3757	0.854	0.719	1.151	0.714	0.854	0.765
WV-3758	0.652	0.891	0.749	0.719	1.016	1.112
WV-3982	1.045	1.002	1.260	0.909	1.128	0.968
WV-4265	1.217	1.217	1.135	1.234	1.067	1.097

[6397] 表6C.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6398]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3759	0.719	0.770	0.948	1.135	0.843	1.260
WV-3760	1.128	0.825		0.734	0.916	1.059
WV-3983	0.903	0.916	0.754	1.112	0.530	0.922
WV-4266	0.390	0.471	0.639	0.866	0.808	0.515

[6399] 表7.表7A和B示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:表7A,WV-4014、WV-4274、WV-4015和WV-4275;以及表7B,WV-4016、WV-4276、WV-4017和WV-4277。

[6400] 表7A.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6401]

	1 nM		5 nM		25 nM	

[6402]

WV-4014	0.526	0.879	0.349	0.522	0.410	0.232
WV-4274	0.885	0.452	0.354	0.352	0.214	0.464
WV-4015	0.564	1.045	0.352	0.445	0.396	0.217
WV-4275	1.447	0.714	1.120	0.471	0.477	0.342

[6403] 表7B.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6404]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4016	1.089	0.760	0.825	0.639	0.247	0.382
WV-4276	1.437	0.961	0.909	0.765	0.872	0.458
WV-4017	0.803	0.724	0.541	0.639	0.302	0.235
WV-4277	0.572	0.792	0.424	0.652	0.626	0.501

[6405] 表8.表8示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-3761、WV-3762、WV-3984和WV-4267。

[6406] 表8.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6407]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3761	1.277	1.135	0.849	0.935	0.600	0.326
WV-3762	1.350	0.942	0.961	0.481	0.481	0.269
WV-3984	1.408	0.885	1.135	0.442	1.059	0.825
WV-4267	1.023	0.860	0.843	0.639	0.643	0.604

[6408] 表9.表9示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-4007、WV-4009、WV-4008和WV-4269。

[6409] 表9.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6410]

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4007	1.573	0.471	0.572	0.604		0.427
WV-4009	0.739	0.808	0.592	0.621	0.685	0.396
WV-4008	0.849	0.948	1.159	0.975	0.786	0.600
WV-4269	0.897	0.820	0.724	0.626	0.342	0.522

[6411] 表10.表10示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是：WV-3763、WV-3764、WV-3985和WV-4268。

[6412] 表10.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6413]

	1 nM		5 nM		25 nM	

[6414]

WV-3763	1.379	0.814	0.754	0.885	0.781	0.596
WV-3764	1.089	0.849	1.082	0.849	1.009	0.744
WV-3985	0.729	1.175	1.360	0.982	1.398	0.995
WV-4268	0.719	1.030	1.089	0.955	1.128	1.225

[6415] 表11.表11示出了靶向ACVR2B的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是：WV-4010、WV-4012、WV-4014、WV-4016、WV-3755、WV-3757、WV-3759、WV-3761、WV-4007和WV-3763。寡核苷酸WV-3755、WV-3757、WV-3759、WV-3761、WV-4007和WV-3763是交叉反应的。

[6416] 表11.ACVR2B寡核苷酸的活性。

[6417]

	25 nM		5 nM		1 nM	
WV-4010			0.288		0.369	
WV-4012	0.087	0.098	0.235	0.245	0.613	0.421
WV-4014	0.410	0.232	0.349	0.522	0.526	0.879
WV-4016	0.247	0.382	0.825	0.639	1.089	0.760
WV-3755	1.112	1.477	1.477	1.584	1.135	0.948
WV-3757	0.854	0.765	1.151	0.714	0.854	0.719
WV-3759	0.843	1.260	0.948	1.135	0.719	0.770
WV-3761	0.600	0.326	0.849	0.935	1.277	1.135
WV-4007		0.427	0.572	0.604	1.573	0.471
WV-3763	0.781	0.596	0.754	0.885	1.379	0.814

[6418] 如表12至47所示，构建并测试了各种寡核苷酸介导(包括在体外)APOC3敲低的能力。不希望受任何理论的束缚，本公开表明表12至47中的至少一些寡核苷酸可能能够介导RISC介导的ssRNAi活性。此外，这些表中的一些寡核苷酸具有杂交格式。

[6419] 表12.表12示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}。测试的寡核苷酸是：WV-1275、WV-1277、WV-1828、WV-1829、WV-1830和WV-1831。CI，置信区间。使用的细胞是Hep3B，并且使用Lipofectamine® 2000转染试剂(ThermoFisher，Grand Island，NY)递送APOC3的寡核苷酸。

[6420] 表12.APOC3寡核苷酸的活性。

[6421]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-1275	1.35
WV-1277	1.94

WV-1828	0.43
WV-1829	0.67
WV-1830	0.689
WV-1831	0.986

[6422] 表13.表13示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是：WV-2110、WV-3068、WV-2817、WV-2818、WV-2720、WV-2721和WV-3021。

[6423] 表13.APOC3寡核苷酸的活性。

[6424] 在表13、14和20以及其他表中：第一列中的浓度表示为10的指数(exp)；例如1.398表示$10^{1.398}$nM。在各个列中，示出了来自重复实验的数据。数字表示残余的mRNA水平(例如，第2列第2行中的0.254表示相对于对照的25.4％残余mRNA水平或74.6％敲低)。

[6425]

浓度(exp 10)(nM)	WV-2110		WV-3068		WV-2817		WV-2818	
1.398	0.254	0.263	0.085	0.089	0.276	0.224	0.176	0.219
0.792	0.308	0.288	0.094	0.084	0.219	0.187	0.155	0.121
0.204	0.563	0.587	0.203	0.179	0.280	0.390	0.171	0.181
-0.398	0.797	0.848	0.382	0.387	0.515	0.508	0.409	0.374
-1.000	0.988	1.037	0.595	0.629	0.791	0.713	0.595	0.634
-1.602	1.008	1.015	0.884	0.830	0.994	1.001	0.921	0.896
-2.204	0.909	0.884	0.934	0.890	1.015	1.022	0.941	0.988
-2.824	0.941	1.081	0.842	0.954	0.842	0.902	0.836	0.902

[6426]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2720		WV-2721		WV-3021	
1.398	0.328	0.330	0.328	0.272	0.265	0.205
0.792	0.356	0.304	0.337	0.298	0.199	0.144
0.204	0.490	0.508	0.571	0.522	0.245	0.229
-0.398	0.890	0.842	0.842	0.769	0.424	0.415
-1.000	0.921	0.947	0.915	0.915	0.718	0.661
-1.602	1.051	1.015	1.073	0.974	0.941	0.866
-2.204	1.066	1.073	1.066	0.915	1.051	0.902
-2.824	0.915	1.022	0.830	0.981	0.860	0.988

[6427] 表14.表14示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是：WV-2817和WV-3021。

[6428] 表14.APOC3寡核苷酸的活性。

[6429]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2817		WV-3021	
1.398	0.276	0.224	0.265	0.205
0.792	0.219	0.187	0.199	0.144
0.204	0.280	0.390	0.245	0.229
-0.398	0.515	0.508	0.424	0.415
-1.000	0.791	0.713	0.718	0.661
-1.602	0.994	1.001	0.941	0.866
-2.204	1.015	1.022	1.051	0.902
-2.824	0.842	0.902	0.860	0.988

[6430] 表15.表15示出了两种单链RNAi剂的体外效能,包括APOC3的mRNA(表15A)和蛋白(表15B)水平的敲低:WV-1868和WV-2110。

[6431] 表15A.APOC3寡核苷酸的活性。

[6432] 在表15和其他表中:第一列中的浓度以nM表示。在各个列中,示出了来自重复实验的数据。在表15和其他表中,其中最高活性数字为约100:数字表示残余的mRNA水平,例如,第2列第2行中的100.000表示相对于对照的100.000%残余mRNA水平或0%敲低;并且0.000表示0%残余mRNA水平或100%敲低。

[6433]

浓度(nM)	WV-1868		WV-2110	
0	100.000	100.000	100.000	100.000
0.1	101.965	112.356	91.261	78.899
0.4	97.136	81.117	64.086	66.807
1.6	62.767	64.531	33.173	32.043
6.2	32.043	29.282	19.725	19.053
25	15.692	11.810	19.862	20.279

[6434] 表15A.APOC3寡核苷酸的活性。

[6435]

浓度(nM)	WV-1868		WV-2110	
0	96.73199783	103.268	104.7948	95.2052

[6436]

0.1	98.21632145	85.76992	82.96123	82.66324
0.4	65.44366917	64.85707	41.62211	43.6669
1.6	24.87594999	23.73695	12.00211	12.84661
6.2	0.022395917	0.022396	0.242648	1.803896
25	0.022396	0.022396	0.242648	2.337392

[6437] 表16.表16示出了在Hep3B细胞中全部靶向APOC3中的相同序列的不同单链RNAi剂的IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-3068、WV-2818、WV-2817、WV-2721、WV-2720、WV-2110和WV-3021。示出两个实验的结果。

[6438] 表16.APOC3寡核苷酸的活性。

[6439]

寡核苷酸	实验1:IC50(nM)	实验2:IC50(nM)
WV-1868	1.90	0.578
WV-2110	0.583	0.172
WV-3068	0.318	0.051

WV-2817	0.182	0.039
WV-2818	0.317	0.059
WV-2720	0.555	0.173
WV-2721	1.15	0.432
WV-3021	0.115	0.021

[6440] 表17.表17示出了不同的单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI(置信区间)(pM)，它们均靶向APOC3中的相同序列。测试的寡核苷酸是:WV-1307和WV-1308。

[6441] 表17.APOC3寡核苷酸的活性。

[6442]

寡核苷酸	IC50(pM)	95％CI(pM)
WV-1307	1581	634至3941
WV-1308	235	192至288

[6443] 表18.表18示出了不同的单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI(pM)，它们靶向APOC3中的相同序列。测试的寡核苷酸是:WV-2134、WV-1308和WV-2420。WV-2134是一种反义寡核苷酸，其通过RNA酶H介导的敲低来敲低靶标;WV-1308和WV-2420是单链RNAi剂。

[6444] 表18.APOC3寡核苷酸的活性。

[6445]

寡核苷酸	IC50(pM)	95％CI(pM)
WV-2134	815	521至2798
WV-1308	197	353至1716
WV-2420	51	90至233

[6446] 表19.表19示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3中的相同序列的不同单链RNAi剂的IC_{50}(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2110、WV-2716、WV-2717、WV-2718和WV-2719。

[6447] 表19.APOC3寡核苷酸的活性。

[6448]

寡核苷酸	IC50(pM)
WV-2110	160
WV-2716	1456
WV-2717	1841
WV-2718	4585
WV-2719	5645

[6449] 表20.表20示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3中的相同序列的不同单链RNAi剂的体外效能(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2110、WV-2712、WV-2713、WV-2714和WV-2715。各种寡核苷酸的IC50:WV-2110，160pM;WV-2712，1743pM;以及WV-2713，950pM。

[6450] 表20.APOC3寡核苷酸的活性。

[6451]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2110		WV-2712		WV-2713	
1.398	0.260	0.269	0.136	0.171	0.097	0.166
0.792	0.262	0.228	0.202	0.310	0.203	0.224
0.204	0.241	0.248	0.579	0.684	0.480	0.442
-0.398	0.459	0.453	0.848	0.961	0.890	0.808
-1.000		0.711	1.150	1.008	0.759	
-1.602	0.900	1.077		1.175		1.119
-2.204	0.978	1.077	0.981	1.008	1.285	1.303
-2.824	1.005	1.005	1.119	0.961	0.884	1.088

[6452]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2714		WV-2715	
1.398	0.903	0.842	0.981	0.764
0.792	1.066	1.081	0.988	1.066
0.204		1.166	1.008	1.166
-0.398	1.088	1.285	1.208	1.233
-1.000	1.023	1.119	1.368	1.259
-1.602	0.967	1.378	1.030	1.191
-2.204	0.988	1.135	1.015	1.191
-2.824	0.974	1.023	0.866	0.941

[6453] 表21.表21示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI。测试的寡核苷酸是:WV-1868、WV-2110和WV-2111。WV-1868是一种反义寡核苷酸(通过RNA酶H介导的敲低操作),而其他测试的寡核苷酸是RNAi剂。

[6454] 表21.APOC3寡核苷酸的活性。

[6455]

寡核苷酸	IC50(pM)	95％CI(pM)
WV-1868	266	176至403
WV-2110	64	37至110
WV-2111	163	64至412

[6456] 表22.表22示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3中的重叠序列的不同单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI(pM)(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2110、WV-2693、WV-2696、WV-2697、WV-2698和WV-2699。

[6457] 表22.APOC3寡核苷酸的活性。

[6458]

浓度 (exp 10) (nM)	WV-2110		WV-2693		WV-2696		WV-2697	
1.398	0.313	0.336	0.345	0.318	0.368	0.309	0.542	0.375
0.792	0.301	0.296	0.286	0.348	0.307	0.307	0.370	0.282
0.204	0.322	0.311	0.341	0.394	0.413	0.311	0.440	0.419
-0.398	0.499	0.520	0.437	0.581	0.495	0.492	0.710	0.735
-1.000	0.756	0.782	0.788	0.740	0.662	0.695	0.886	0.788
-1.602	1.011		0.799	0.997	0.924	0.844	1.011	1.145
-2.204		1.047	0.911	1.122	0.977	0.821	1.061	1.186
-2.824	0.970	0.983	0.886	0.937	1.069	0.893		0.997

[6459]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2697		WV-2698		WV-2699	
1.398	0.542	0.375	0.305	0.256	0.373	0.282
0.792	0.370	0.282	0.275	0.239	0.305	0.249
0.204	0.440	0.419	0.391	0.341	0.428	0.368
-0.398	0.710	0.735	0.585	0.506	0.667	0.662
-1.000	0.886	0.788		0.761		0.788
-1.602	1.011	1.145	0.827	0.893	0.905	0.844
-2.204	1.061	1.186	1.069	0.804	1.054	
-2.824		0.997	0.963	0.821	0.950	0.839

[6460] 表23.表23示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI(pM)(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2110、WV-2154和WV-2155。后两个寡核苷酸在倒数第二个或倒数第三个核苷酸(N26或N25,如果wz＝1)处包含2′-脱氧T。

[6461] 表23.APOC3寡核苷酸的活性。

[6462]

寡核苷酸	IC50(pM)	95％CI(pM)
WV-2110	64	37至110
WV-2154	120	71至202
WV-2155	74	22至255

[6463] 表24.表24示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}和95％CI(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2111、WV-2156和WV-2157。

[6464] 表24.APOC3寡核苷酸的活性。

[6465]

寡核苷酸	IC50(pM)	95％CI(pM)
WV-2111	163	63至416
WV-2156	118	43至325
WV-2157	245	111至540

[6466] 表25.表25示出了在PCH(原代食蟹猴肝细胞)中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-1868、WV-2110、WV-3068和WV-3069。WV-1868是一种反义寡核苷酸(通过RNA酶H介导的敲低操作),而其他测试的寡核苷酸是RNAi剂。WV-3068(核苷酸20)或WV-3069(核苷酸24)中的倒数第二个核苷酸(例如,在位置N26)包含AMC6T(GalNAc)。Gym表示寡核苷酸是通过裸剥(gymnotic)递送进行递送的。各种寡核苷酸的

IC50:WV-1868,4.06nM;WV-2110,1.58nM;以及WV-3068,0.24nM。

[6467] 表25.APOC3寡核苷酸的活性。

浓度(exp 10) (nM)	WV-1868		WV-2110		WV-3068	
1.398	0.120	0.107	0.210	0.225	0.071	0.062
0.792	0.384	0.366	0.262	0.247	0.065	0.071
0.204	0.763	0.732	0.578	0.532	0.177	0.152
-0.398	0.882	0.966	0.835	0.801	0.341	0.328
-1.000	0.966	0.946	0.895	0.959	0.574	0.637
-1.602	1.094	1.014		0.986	0.858	0.784
-2.204	0.870	0.858	0.858	0.835	0.823	0.763
-2.824	0.914	0.939	0.933	0.823	0.818	0.829

[6468]

浓度(exp 10) (nM)	WV-3068-Gym		WV-3069
1.398	0.594	0.590	0.170
0.792	0.642	0.655	0.179
0.204	0.752	0.747	0.381
-0.398	0.768	0.707	0.737
-1.000	0.702	0.790	0.742
-1.602	0.806	0.841	0.889
-2.204	0.823	0.784	1.000
-2.824	0.707	0.758	0.876

[6469] 表26.表26示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-1868、WV-2110、WV-3068、WV-2818、WV-2817、WV-2721、WV-2720、WV-2110、WV-3021。

[6470] 表26.APOC3寡核苷酸的活性。

[6471]

寡核苷酸	IC50 (nM)

[6472]

WV-1868	1.90
WV-2110	0.583
WV-3068	0.318
WV-2817	0.182
WV-2818	0.317
WV-2720	0.555
WV-2721	1.15
WV-3021	0.115

[6473] 表27.表27示出了在PCH(原代食蟹猴肝细胞)中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2110和WV-3068;以及WV-2420和WV-2386。

[6474] 表27.APOC3寡核苷酸的活性。

[6475]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-2110	1.29
WV-3068	0.20
WV-2386	1.60
WV-2420	0.13

[6476] 表28.表28示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2420、WV-2652、WV-2653和WV-2654。各种寡核苷酸在5′末端包含PO(WV-2420);PH或H-膦酸酯(WV-2652);PS或硫代磷酸酯(WV-2653);或C3PO(Mod022),如表1A的图注说明中所定义(WV-2654)。

[6477] 表28.APOC3寡核苷酸的活性。

[6478]

寡核苷酸	IC50(pM)
WV-2420	50
WV-2652	300
WV-2653	104
WV-2654	1000

[6479] 表29.表29A和29B示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-1308、WV-2114、WV-2150、WV-2151、WV-2114、WV-2152和WV-2153。

[6480] 表29A.APOC3寡核苷酸的活性。

[6481]

浓度(exp 10) (nM)	**WV-1308**		**WV-2114**	
0.792	0.133	0.124	0.092	0.087
0.204	0.184	0.164	0.265	0.256
-0.398	0.329	0.326	0.557	0.538
-1.000	0.584	0.622	0.809	0.826
-1.602	0.685	0.867	0.714	0.936
-2.204	0.892	0.844	0.879	0.826
-2.807	0.956	0.936	0.809	0.962

[6482] 表29B.APOC3寡核苷酸的活性。

[6483]

寡核苷酸	IC50(pM)	95%CI(pM)
WV-1308	144	88至235
WV-2114	628	333至1183

[6484] 此外,在一个实验中,WV-2150和WV-2151表现出与WV-1308(数据未示出)相似的体外活性;而在另一项实验中,WV-2152和WV-2153表现出的体外活性略好于WV-2114(数据未示出)。

[6485] 表30.表30示出了APOC3的单链RNAi剂的体外效能:WV-1275、WV-1828和WV-1308。

[6486] 表30.APOC3寡核苷酸的活性。

[6487]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-1275	1.5
WV-1828	0.44

WV-1308	0.067

[6488] 表31.表31示出了在Hep3B细胞中靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}(在48小时测试)。测试的寡核苷酸是:WV-2420、WV-2655、WV-2656、WV-2657和WV-2658。各种寡核苷酸在5′末端包含PO(WV-2420)、C3PS(Mod022*)(WV-2655)、C3二甲基PH(WV-2656)、C3二甲基PO(WV-2657)或C3二甲基PS(WV-2658)。

[6489] 表31.APOC3寡核苷酸的活性。

浓度(exp 10) (nM)	WV-2420		WV-2655	
0.792	0.208	0.119	0.561	0.568
0.204	0.211	0.186	0.832	0.782
-0.398	0.318	0.282	1.090	0.886
-1.000	0.481	0.458	0.956	0.923
-1.602	0.850	0.798	0.880	0.787
-2.204	0.936	0.949	1.121	0.923
-2.806	1.244	0.949	0.943	0.911

[6490]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2656		WV-2567		WV-2658	
0.792	0.917	0.695	0.667	0.667	0.541	0.468
0.204	0.969	0.776	0.793	0.740	0.776	0.735
-0.398	1.032	0.917	0.956	0.868	0.793	0.826
-1.000	1.083	0.898	1.025	0.856	0.930	0.892
-1.602	1.400	1.261	1.553	1.553	1.699	1.288
-2.204	0.862	0.838	0.874	0.729	0.880	0.793
-2.806	0.963	0.838	0.917	0.923	1.003	0.904

[6491] 表32.表32示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的IC_{50}:WV-2110、WV-3122、WV-3124至WV-3127以及WV-3133至WV-3137。

[6492] 表32.APOC3寡核苷酸的活性。

[6493]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-2110	0.8185
WV-3122	0.3884
WV-3124	0.9753
WV-3125	～1.709
WV-3126	1.469
WV-3127	3.466
WV-3133	2.44
WV-3134	6.81
WV-3135	1.473
WV-3136	1.176
WV-3137	13.9

[6494] 表33.表33示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。WV-1868、WV-

2110和WV-3068。示出了来自重复实验的数据。WV-3068的倒数第二个核苷酸包含TGaNC6T。

[6495] 表33.APOC3寡核苷酸的活性。

[6496]

寡核苷酸	IC50(nM)	IC50(nM)
WV-1868	4.06	3.36
WV-2110	1.58	1.29
WV-3068	0.24	0.20

[6497] 表34.表34示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。WV-1868、WV-2110、WV-3068、WV-2817、WV-2818、WV-2720、WV-2721和WV-3021。各种寡核苷酸的倒数第二个核苷酸是或包含2′-脱氧T(WV-3021和WV-2817)、氨基修饰剂(WV-2818)或TGaNC6T(WV-3068)。

[6498] 表34.APOC3寡核苷酸的活性。

[6499]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-1868	3.36
WV-2110	1.29
WV-3068	0.20
WV-2817	0.25
WV-2818	0.17
WV-2720	0.9
WV-2721	1.06
WV-3021	0.17

[6500] 表35.表35示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。WV-2110、WV-3068、WV-2420和WV-2386。

[6501] 表35.APOC3寡核苷酸的活性。

[6502]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-2110	0.583
WV-3068	0.318
WV-2386	2.80
WV-2420	0.27

[6503] 针对靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能进行了另外的测试:WV-3242、WV-5289、WV-5291、WV-5293、WV-5295、WV-5297、WV-5299和WV-5301。

[6504] 在一个实验中,WV-2110、WV-2154和WV-2155在体外均具有大体上或基本上相似的活性(数据未示出)。WV-2155在倒数第二个核苷酸处包含一个2′-脱氧T;WV-2154在倒数第二个核苷酸处包含2′-脱氧T;并且WV-2110的倒数第二和倒数第三个核苷酸处均包含2′-OMe。

[6505] 在一个实验中,WV-3242、WV-5289、WV-5291、WV-5293、WV-5295、WV-5297和WV-5299在体外均表现出大体上或基本上相同的活性;这些各种寡核苷酸均包含具有2′-脱氧T的倒数第二个核苷酸并具有各种不同的长度(数据未示出)。WV-5301表现出一定的体外活性,尽管低于所述实验中测试的其他寡核苷酸。

[6506] 表37.表37示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。WV-2817、WV-5288、WV-5290、WV-5292、WV-5294和WV-5296。这些各种寡核苷酸在倒数第二个核苷酸处包含2′-脱氧T,并具有各种长度。

[6507] 表37.APOC3寡核苷酸的活性。

[6508]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-2817	0.066
WV-5288	0.032
WV-5290	0.003
WV-5292	0.053
WV-5294	0.012
WV-5296	0.013
WV-5298	0.015

[6509] 表38.表38示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。WV-5290、WV-5291、WV-6431至WV-6438、WV-6763和WV-2477。在各种寡核苷酸中,种子后区域包含核苷酸的区段,所述核苷酸具有以下修饰样式:mfmf、mfmfmfm、mmmmmmm或MMMMMMM,其中m是2′-OMe,f是2′-F,并且M是2′-MOE。在一些寡核苷酸中,倒数第二个核苷酸是2′-脱氧T。

[6510] 表38.APOC3寡核苷酸的活性。

[6511]

寡核苷酸	IC50(nM)	95%CI(nM)
VW-5290	0.106	0.074-0.151
WV-5291	0.318	0.214-0.473
WV-6431	0.112	0.063-0.202
WV-6432	0.105	0.056-0.195
WV-6433	0.145	0.092-0.228
WV-6434	0.293	0.165-0.520
WV-6435	0.136	0.091-0.204
WV-6436	0.124	0.088-0.174
WV-6437	0.209	0.156-0.281
WV-6438	0.212	0.158-0.285
WV-6763	0.079	0.062-0.100

[6512] 表39.表39示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外效能:WV-5291、WV-6411至6430、WV-6764、WV-6765和WV-2477。各种寡核苷酸具有不同的碱基序列和2′-F、2′-OMe和2′-MOE的不同样式。一些寡核苷酸在倒数第二个核苷酸处包含2′-脱氧T。

[6513] 表39.APOC3寡核苷酸的活性。

[6514]

nM	WV-5291		WV-6411		WV-6412		WV-6413		WV-6414		WV-6415	
30.0	8.1	6.2	25.5	27.5	25.0	28.3	23.8	28.8	27.6	26.1	27.3	23.3
10.0	19.6	16.5	39.6	32.1	38.9	38.0	38.5	41.1	41.9	40.9	39.3	37.8
3.3	20.7	24.6	26.2	26.8	27.2	27.9	29.5	32.2	31.9	28.4	27.9	30.4
1.1	27.8	33.1	27.6	25.9	26.5	25.8	24.6	27.3	29.6	28.6	27.7	31.0
0.4	45.9	48.9	39.0	39.1	38.0	38.3	37.7	38.0	45.6	44.6	39.4	42.0
0.1	81.3	92.7	75.0	77.5	64.4	70.6	64.9	63.4		76.5	81.1	77.1
0.0	100.3	93.2	87.3	95.2	102.5	91.7	84.8	80.4	92.6	92.8	100.0	93.4
0.0	102.1	82.7	97.9	106.3	104.0	106.0	91.7	100.5	103.3	97.0	107.5	96.5
0.0	97.0	101.6	111.5	107.4	108.9	106.9	97.6	107.6	107.8	96.4	102.8	97.4
0.0	103.5	100.8	116.3	110.0	102.8	97.6	97.9	104.5	102.7	100.6	100.9	103.0
0.0	87.6	101.8	109.5	109.7	99.2	101.2	100.2	111.5	108.9	97.5	103.7	101.8

nM	WV-6416		WV-6417		WV-6418		WV-6419		WV-6420	
30.0	29.1	31.1	26.4	21.9	30.5	26.0	35.5	33.7	17.4	13.9
10.0	47.5	45.3	43.7	41.2	49.4	47.4	52.9	50.9	22.9	22.5
3.3	31.2	36.6	31.9	30.2	38.5	35.3	43.3	37.7	23.4	22.6
1.1	33.9	38.4	30.7	31.2	38.9	31.0	36.7	34.8	31.9	26.5

0.4	54.3	54.1	44.4	45.0	52.9	42.4	48.1	48.2	45.8	44.5
0.1	83.0	92.1	77.1	79.1	93.2	71.6	74.7	75.0	75.3	79.0
0.0	97.4	101.2	102.0	99.5	102.4	87.7	96.5	92.9	94.7	107.4
0.0	107.5	108.4	109.9	98.7	111.2	106.5	106.9	96.9	96.1	95.9
0.0	103.9	108.7	110.8	106.0	118.1	85.0	99.8	113.2	93.6	102.2
0.0	102.5	108.3	109.5	107.2	114.1	104.7	104.9	99.3	101.0	113.9
0.0	108.4	103.5	111.6	98.3	102.6	96.7	104.3	104.2	101.3	108.5

nM	WV-6421		WV-6422		WV-6423		WV-6424		WV-6425	
30.0	24.1	17.4	17.5	11.4	18.6	13.3	18.1	10.7	32.0	14.5
10.0	27.4	25.7	24.3	20.6	22.7	20.3	23.0	19.8	30.8	23.1
3.3	27.8	25.1	29.2	24.9	30.7	24.0	24.7	20.2	33.8	23.7
1.1	34.8	33.4	39.0	34.0	44.0	43.2	29.2	31.2	44.6	32.3
0.4			56.7	53.3	72.3	67.6	48.8	42.2	71.5	52.6
0.1	76.4	73.7	88.7	82.2	95.7	85.9	86.4	65.6	102.5	79.1
0.0	99.3	85.6	102.7	93.7	99.9	89.2	97.5	81.0	117.7	96.3
0.0	112.1	92.3	109.1	94.9	101.5	100.4	106.3	94.7	115.4	96.0
0.0	102.1	110.0	111.0	112.5	107.5	101.5	111.7	96.5	105.8	101.5
0.0	105.6	97.4	99.7	100.6	106.2	105.2	101.3	105.2	102.5	98.4
0.0	113.5	96.3	123.0	105.0	90.2	98.5	96.4	99.1	98.2	96.1

[6515]

nM	WV-6426		WV-6427		WV-6428		WV-6429		WV-6430	
30.0	10.5	10.8	9.3	8.3	12.5	12.5	13.5	12.6	14.2	15.7
10.0	17.9	15.6	16.6	15.7	16.7	21.9	18.2	20.0	19.6	17.5
3.3	22.7	19.1	20.2	15.7	20.0	21.3	22.9	19.1	25.0	23.2
1.1	31.9	26.4	26.8	23.4	33.5	26.7	34.1	27.0	33.4	30.8
0.4	55.1	44.6	41.5	37.9	48.5	47.2	52.9	39.9	49.2	39.1
0.1	96.5	85.7	70.7	62.0	82.6	71.3	81.1	63.1	67.9	60.3
0.0	104.1	93.5	81.4	85.9	91.2	91.2	88.7	81.5	95.3	80.3
0.0	116.2	115.7	105.0	93.9	98.2	88.1	94.8	89.1	88.9	91.3
0.0	120.4	97.5	109.9	97.6	101.5	98.3	98.2	97.4	100.2	90.8
0.0	109.0	94.1	106.2	100.8	102.8	97.6	104.9	97.8	96.8	91.6
0.0	109.3	98.0	108.5	92.8	112.4	108.9	99.4	96.0	96.0	99.7

nM	WV-6764		WV-6765		WV-2477	
30.0	16.2	20.4	15.8	12.5	96.7	84.3
10.0	29.7	32.1	24.5	25.0	97.4	101.1
3.3	31.2	31.9	33.1	28.8	100.1	103.7
1.1	46.9	36.7	43.6	42.9	112.0	104.5
0.4	79.7	65.9	77.0	68.1	115.1	110.4
0.1	93.1	90.4	90.1	87.7	110.1	103.6
0.0	100.2	99.0	108.1	105.5	98.5	105.1
0.0	107.7	98.1	110.5	96.4	106.7	108.2

0.0	105.2	98.4	96.8	105.4	101.7	103.6
0.0	98.1	99.0	88.3	97.9	95.4	101.5
0.0	96.0	92.9	91.8	98.7	93.1	99.9

[6516] 表40.表40示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体内效能:WV-4161、WV-3122、WV-6766和WV-3247。在LNP(脂质纳米颗粒)中制备寡核苷酸。

[6517] 表40.APOC3寡核苷酸的活性。

[6518] 数字表示%剩余的APOC3 mRNA(hAPOC3/mHPRT),其中第一列第二行的59.44表示59.44%的剩余mRNA。将动物用2x10mpk处理。寡核苷酸在5′末端包含OH(WV-4161)、5′-磷酸

酯(PO)(WV-3122)或5′-乙烯基膦酸酯(WV-6766和WV-3247)。各种寡核苷酸在种子后区域中包含不同的PO或PS样式,并在倒数第二个核苷酸处包含2′-脱氧T。

[6519]

PBS	LNP-4161	LNP-3122	LNP-6766	LNP-3247
59.44	102.24	31.05	30.68	9.78
149.41	79.13	150.39	27.9	7.44
128.09	46.99	52.1	17.64	45.69
109.48	71.57	97.15	56.76	15.48
53.59	55.19	33.26	18.76	21.88

[6520] 表41.表41示出了靶向APOC3的不同的LNP配制的单链RNAi剂的体内效能:WV-4161、WV-3122、WV-6766和WV-3247。

[6521] 剂量:第1天和第4天IV 2x10mpk。

[6522] 表41.APOC3寡核苷酸的活性。

[6523] 血清hApoC3蛋白。

天数	PBS									
1	12.92	14.05	10	9.94	7.03	6.87	6.95	7.08	9.71	12
8	11.5	11.57	7.43	7.54	6.57	8.28	5.21	4.69	10.45	10.44
15	9.53	12.67	8.22	6.62	6.9	8.81	2.29	2.29	6.95	9.15

[6524]

天数	LNP-4161									
1	5.35	5.81	7.35	9.29	9.75	11.5	9.82	6.01	12.54	11.65

8	1.8	2.22	0.25	0.32	2.48	2.55	0.98	1.02	5.27	4.48
15	1.12	1.44	0.08	0.08	0.91	1.21	4.54	4.52	5.77	4.69

天数	LNP-3122									
1	4.59	4.3	7.22	7.02	6.56	8.9	8.57	9.56	8.4	12.04
8	2.78	2.64	3.23	3.17	2.64	2.7	5.46	4.99	5.79	5.69
15	0.27	0.23	3.5	2.97	0.88	0.91	3.26	3.58	0.74	0.86

[6525]

天数	LNP-6766									
1	6.75	9.24	7.22	8.83	5.47	5.19	10.39	11.88	9.07	11.14
8	3.98	0.14	3.14	3.05	0.48	0.5	6.15	4.91	3.96	3.07
15	1.62	1.89	1.43	1.48	0.63	0.59	4.17	3.42	1.6	1.62

天数	LNP-3247									
1	9.35	9.46	9.7	11.82	10.27	11.21	8.4	9.58	10.07	7.91
8	4.32	3.37	5.38	5.35	5.09	6.11	4.39	4.67	7.3	5.85
15	0.88	0.85	0.43	0.48	1.11	1.17	0.34	0.38	3.75	3.22

[6526] 表42.表42示出了通过甘油三酸酯水平的变化来测量的,靶向APOC3的不同的LNP配制的单链RNAi剂的体内效能:WV-4161、WV-3122、WV-6766和WV-3247。

[6527] 表42.APOC3寡核苷酸的活性。

[6528] 血清三甘油酯

	PBS					LNP-4161				
1	150.15	103.35	93.6	100.1	114.4	39	78	134.55	59.8	160.55
8	18.85	95.55	81.9	76.05	89.05	22.1	-2.6	78	3.25	82.55
15	124.15	78	195.65	37.05	118.3	11.05	-8.45	48.1	34.45	40.95

[6529]

	LNP-3122					LNP-6766				
1	53.95	74.1	104.65	83.85	81.9	118.3	78.65	42.25	130.65	94.9
8	29.25	49.4	71.5	56.55	63.7	98.8	34.45	-1.3	74.1	68.9
15	17.55	45.5	-1.95	30.55	3.9	92.3	22.1	-1.3	61.1	37.7

	LNP-3247				
1	102.05	68.9	48.1	124.15	39
8	53.3	79.3	58.5	133.25	66.95
15	13.65	-6.5	1.3	28.6	94.9

[6530] 另外的实验表明了靶向APOC3的不同单链RNAi剂的体外活性。在一个实验中,寡核苷酸WV-5291、WV-6764和WV-6765在体外均表现出大体上或基本上相同的活性(数据未示出)。在另一个实验中,寡核苷酸WV-5290、WV-6431和WV-6763在体外均表现出大体上或基本

上相同的活性(数据未示出)。

[6531] 表45.表45示出了靶向APOC3的不同单链RNAi剂在大鼠肝匀浆中温育后(24小时)的稳定性:WV-2817、WV-5288、WV-5290、WV-6763、WV-6431、WV-3242、WV-5289、WV-5291、WV-6765和WV-6764;和表45B,WV-1307、WV-1308。各种寡核苷酸的长度和立体化学不同;在一些寡核苷酸中,若干个核苷酸间键联是立体无规的硫代磷酸酯;在各种寡核苷酸中,立体无规的硫代磷酸酯和/或磷酸二酯被呈Sp构型的硫代磷酸酯替代。

[6532] 表45.APOC3寡核苷酸的稳定性。

[6533] 数字是近似值(+2%)。

[6534]

寡核苷酸	在大鼠肝匀浆中24小时的全长寡核苷酸的百分比(近似值)
WV-2817	4
WV-5288	11
WV-5290	16
WV-6763	43
WV-6431	73

[6535]

WV-3242	3
WV-5289	8
WV-5291	9
WV-6765	26
WV-6764	61

[6536] 在一项实验中,同时测试了寡核苷酸WV-1307和1308在体外敲低APOC3 mRNA水平的能力;两者均能够介导APOC3 mRNA水平的体外敲低。WV-1307和WV-1308的2′-F和2′-OMe修饰样式不同。

[6537] 表46.表46A至46N示出了各种寡核苷酸的体外效能。

[6538] 表46A示出了在单链RNAi剂测定中各种寡核苷酸的体外效能;寡核苷酸衍生自强ASO、中ASO、弱ASO、dsRNAi剂或ssRNA。

[6539] 表46A.寡核苷酸的活性。

[6540] 数字表示衍生自强、中和弱ASO(一般通过RNA酶H机制操作)或衍生自dsRNA或ssRNA(一般通过RISC介导的机制操作)的各种APOC3ssRNAi剂的IC50(nM)。

[6541]

	APOC3 ssRNAi剂的IC50											
ssRNA衍生自:	化学#2				化学#4				化学#6			
强ASO	25	15	6.2	4	4	6.2	1.3	1.6	15	15.5	15.9	1.6
中ASO	6.2	6.8	4	15	1.6	1.2	4	15	1.6	4	4.8	15
弱ASO	100	102	25	103	110	15	12	95	120	95	15	110
dsRNA	100				101				102			
ssRNA	25	100			1.6	30			15	20		

[6542] 化学#2具有5′PO和fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmm的2′修饰样式(其中f是2′-F并且m是2′-OMe)以及全是O的主链样式(其中O是PO)。

[6543] 化学#4具有5′PO和fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmm的2′修饰样式(其中f是2′-F并且m是2′-OMe)以及XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO的主链样式(其中X是立体无规的PS,并且O是PO)。

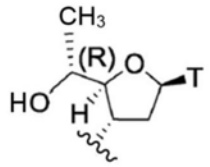
[6544] 化学#6具有5′PO和fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmm的2′修饰样式(其中f是2′-F并且m

是2′-OMe)以及OOOOOOOOOOOOXXXXXXX的主链样式(其中X是立体无规的PS,并且O是PO)。

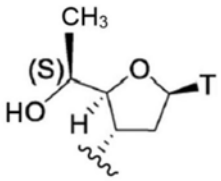
[6545] 数据表明,衍生自双链RNAi剂的单链RNAi剂一般是无效的,并且活性一般低于衍生自强ASO的ssRNAi剂,后者通过RNA酶H介导的机制介导敲低(例如,WV-1275和WV-1277)。

[6546] 构建了具有各种5′末端的APOC3的各种ssRNAi剂。

[6547] 这些5′末端包括:

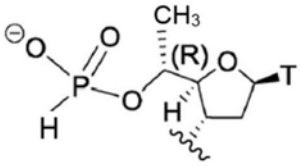


5′-(*R*)-Me OH T

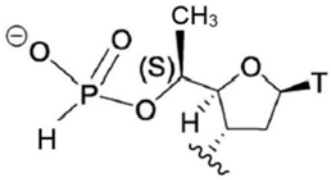


5′-(*S*)-Me OH T

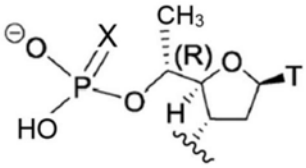
[6548]



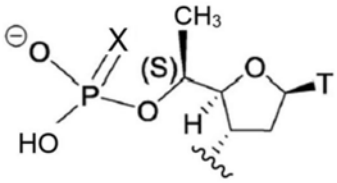
5′-(*R*)-Me PH T



5′-(*S*)-Me PH T



X = O 5′-(*R*)-Me PO T
X = S 5′-(*R*)-Me PS T



X = O 5′-(*S*)-Me PO T
X = S 5′-(*S*)-Me PS T

[6549] 术语5′-Me一般包括5′-(S)-Me[或5MS或S(c)]和5′-(R)-Me[或5MR或R(c)]。5MSdT与5′-(S)-Me OH T相同。PO5MSdT与5′-(S)-MePO T相同。PH5MSdT与5′-(S)-Me PH T相同。PS5MSdT与5′-(S)-MePS T相同。5MRdT与5′-(R)-Me OH T相同。PO5MRdT与5′-(R)-Me POT相同。PH5MRdT与5′-(R)-Me PH T相同。PS5MRdT与5′-(R)-Me PST相同。5-Me表示5′-(R)-Me、5′-(S)-Me或立体无规的5′-Me。

[6550] 具有这些各种5′末端中的任一个的测试的寡核苷酸包括:WV-7635、WV-7637、WV-7639、WV-7641、WV-7643、WV-7645、WV-7647、WV-7649、WV-6439、WV-7636、WV-7638、WV-7640、WV-7642、WV-7542、WV-7644、WV-7646、WV-7648、WV-7650和WV-7542;这些寡核苷酸的详细描述可见于表1A。

[6551] 这些各种ssRNAi剂的活性示于表2A、2B、2C和2D中。

[6552] 构建了各种杂交寡核苷酸。不希望受任何特定理论的束缚,本公开表明,在至少一些情况下,杂交寡核苷酸包含适用于通过RNA酶H介导的机制操作的寡核苷酸的结构(例如,连续的2′-脱氧核苷酸的连续区段),并且也包含适用于通过RISC介导的机制操作的寡核苷酸的结构(诸如种子区域);并且本公开表明,在至少一些情况下,杂交寡核苷酸能够通过RNA酶H介导的和/或RISC介导的机制敲低基因表达。构建的杂交寡核苷酸包括:WV-7523、WV-7525、WV-7527、WV-7524、WV-7526和WV-7528。与包括以下的寡核苷酸相比,在体外测试了这些寡核苷酸敲低基因表达的能力:WV-7672、WV-7521、WV-6763、WV-6431、WV-6439、WV-7673、WV-7522、WV-6765、WV-6764和WV-6439。结果显示于下表46H和46I中。

[6553] 表46H.寡核苷酸的活性。

[6554]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7672		WV-7521		WV-7523		WV-7525	
1.000	0.243	0.150	0.231	0.230	0.214	0.208	0.267	0.227
0.523	0.204	0.173	0.315	0.254	0.293	0.278	0.336	0.227
0.046	0.273	0.237	0.495	0.382	0.511	0.477	0.497	0.383
-0.431	0.580	0.347	0.769	0.656	0.773	0.629	0.583	0.539
-0.908	0.782	0.790	1.054	0.926	1.305	1.151	0.908	0.852
-1.386	1.042	1.093	0.925	1.451	1.258	1.191	1.100	1.057
-1.863	1.141	1.144	1.057	1.096	1.046	1.382	1.346	1.172
-2.340	1.040	1.120	1.025	1.405	1.119	1.218	1.208	1.305
-2.817	1.023	0.937	1.022	1.028	0.882	1.114	1.080	1.071
-3.294	1.045	1.266	1.062	1.199	1.050	1.187	0.980	1.072
-3.771	1.072	0.984	0.928	1.026	1.023	1.005	0.941	1.079

[6555]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7527		WV-6763		WV-6431		WV-6439 (对照)	
1.000	0.379	0.373	0.225	0.250	0.288	0.255	0.224	0.209
0.523	0.500	0.428	0.269	0.218	0.209	0.207	0.207	0.148
0.046	0.736	0.617	0.221	0.164	0.224	0.183	0.226	0.217
-0.431	1.018	0.958	0.247	0.178	0.269	0.224	0.504	0.402
-0.908	0.938	1.231	0.351	0.269	0.472	0.406	0.642	0.653
-1.386	1.231	1.326	0.531	0.489	0.719	0.768	0.937	0.959
-1.863	1.208	1.383	0.790	0.649	0.838	0.961	1.148	1.205
-2.340	1.136	1.162	0.873	0.881	1.321	1.136	1.127	1.035
-2.817	1.106	1.084	1.080	0.962	1.119	1.311	1.141	1.035
-3.294	0.961	1.132	1.124	1.101	0.985	1.270	0.984	0.972
-3.771	1.073	1.203	1.164	0.936	1.059	1.309	0.968	0.871

[6556] 表46I.寡核苷酸的活性。

浓度(exp 10) (nM)	WV-7673		WV-7522		WV-7524		WV-7526	
1.000	0.126	0.091	0.276	0.194	0.206	0.176	0.268	0.173
0.523	0.191	0.105	0.352	0.256	0.383	0.315	0.381	0.250
0.046	0.283	0.193	0.620	0.435	0.643	0.505	0.588	0.474
-0.431	0.484	0.382	0.846	0.608	0.910	0.558	0.648	0.626
-0.908	0.804	0.717	1.041	1.143	1.085	0.992	1.154	0.951
-1.386	1.169	0.965	1.196	1.176	1.169	1.074	1.199	1.263
-1.863	1.136	1.120	1.217	1.116	1.173	1.336	1.242	1.312
-2.340	1.136	1.475	1.224	1.565	1.140	1.716	1.162	1.095
-2.817	0.901	0.962	1.060	1.074	1.151	1.120	1.136	1.104
-3.294	1.023	1.255	1.035	1.367	1.137	1.228	1.148	1.036
-3.771	1.022	1.017	0.925	0.984	1.094	0.963	0.993	0.947

[6557]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7528		WV-6765		WV-6764		WV-6439 (对照)	
1.000	0.349	0.281	0.156	0.086	0.088	0.061	0.220	0.194
0.523	0.473	0.372	0.220	0.143	0.186	0.119	0.225	0.149
0.046	0.697	0.550	0.303	0.143	0.304	0.168	0.276	0.193
-0.431	0.862	0.836	0.488	0.396	0.400	0.293	0.440	0.310
-0.908	1.083	1.087	0.776	0.566	0.812	0.601	0.735	0.585
-1.386	1.401	1.156	1.197	0.851	1.100	0.911	0.990	0.876
-1.863	1.262	1.242	1.121	1.196	1.233	1.129	1.211	1.047
-2.340	1.786	1.213	1.221	1.027	1.301	1.303	1.226	1.082
-2.817	1.183	1.042	1.059	1.132	1.220	1.010	1.191	1.021
-3.294	1.073	1.190	1.024	1.315	1.048	1.247	1.123	1.066
-3.771	0.943	1.065	1.094	1.033	1.146	1.042	0.968	0.880

[6558] 表46J和46K示出了各种寡核苷酸在Hep3B细胞中的体外功效。各种寡核苷酸包括立体无规的硫代磷酸酯或立体控制的硫代磷酸酯。

[6559] 表46J.寡核苷酸的活性。

浓度(exp 10) (nM)	WV-7672		WV-7521		WV-7523		WV-7525	
1.000	0.243	0.150	0.231	0.230	0.214	0.208	0.267	0.227
0.523	0.204	0.173	0.315	0.254	0.293	0.278	0.336	0.227
0.046	0.273	0.237	0.495	0.382	0.511	0.477	0.497	0.383
-0.431	0.580	0.347	0.769	0.656	0.773	0.629	0.583	0.539
-0.908	0.782	0.790	1.054	0.926	1.305	1.151	0.908	0.852
-1.386	1.042	1.093	0.925	1.451	1.258	1.191	1.100	1.057
-1.863	1.141	1.144	1.057	1.096	1.046	1.382	1.346	1.172
-2.340	1.040	1.120	1.025	1.405	1.119	1.218	1.208	1.305
-2.817	1.023	0.937	1.022	1.028	0.882	1.114	1.080	1.071
-3.294	1.045	1.266	1.062	1.199	1.050	1.187	0.980	1.072
-3.771	1.072	0.984	0.928	1.026	1.023	1.005	0.941	1.079

[6560]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7527		WV-6763		WV-6431		WV-6439 (对照)	
1.000	0.379	0.373	0.225	0.250	0.288	0.255	0.224	0.209
0.523	0.500	0.428	0.269	0.218	0.209	0.207	0.207	0.148
0.046	0.736	0.617	0.221	0.164	0.224	0.183	0.226	0.217
-0.431	1.018	0.958	0.247	0.178	0.269	0.224	0.504	0.402
-0.908	0.938	1.231	0.351	0.269	0.472	0.406	0.642	0.653
-1.386	1.231	1.326	0.531	0.489	0.719	0.768	0.937	0.959
-1.863	1.208	1.383	0.790	0.649	0.838	0.961	1.148	1.205
-2.340	1.136	1.162	0.873	0.881	1.321	1.136	1.127	1.035
-2.817	1.106	1.084	1.080	0.962	1.119	1.311	1.141	1.035
-3.294	0.961	1.132	1.124	1.101	0.985	1.270	0.984	0.972
-3.771	1.073	1.203	1.164	0.936	1.059	1.309	0.968	0.871

[6561] 表46K.寡核苷酸的活性。

[6562]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7673		WV-7522		WV-7524		WV-7526	
1.000	0.126	0.091	0.276	0.194	0.206	0.176	0.268	0.173
0.523	0.191	0.105	0.352	0.256	0.383	0.315	0.381	0.250
0.046	0.283	0.193	0.620	0.435	0.643	0.505	0.588	0.474
-0.431	0.484	0.382	0.846	0.608	0.910	0.558	0.648	0.626
-0.908	0.804	0.717	1.041	1.143	1.085	0.992	1.154	0.951
-1.386	1.169	0.965	1.196	1.176	1.169	1.074	1.199	1.263
-1.863	1.136	1.120	1.217	1.116	1.173	1.336	1.242	1.312
-2.340	1.136	1.475	1.224	1.565	1.140	1.716	1.162	1.095
-2.817	0.901	0.962	1.060	1.074	1.151	1.120	1.136	1.104
-3.294	1.023	1.255	1.035	1.367	1.137	1.228	1.148	1.036
-3.771	1.022	1.017	0.925	0.984	1.094	0.963	0.993	0.947

[6563]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7528		WV-6765		WV-6764		WV-6439 (对照)	
1.000	0.349	0.281	0.156	0.086	0.088	0.061	0.220	0.194
0.523	0.473	0.372	0.220	0.143	0.186	0.119	0.225	0.149
0.046	0.697	0.550	0.303	0.143	0.304	0.168	0.276	0.193
-0.431	0.862	0.836	0.488	0.396	0.400	0.293	0.440	0.310
-0.908	1.083	1.087	0.776	0.566	0.812	0.601	0.735	0.585
-1.386	1.401	1.156	1.197	0.851	1.100	0.911	0.990	0.876
-1.863	1.262	1.242	1.121	1.196	1.233	1.129	1.211	1.047
-2.340	1.786	1.213	1.221	1.027	1.301	1.303	1.226	1.082
-2.817	1.183	1.042	1.059	1.132	1.220	1.010	1.191	1.021
-3.294	1.073	1.190	1.024	1.315	1.048	1.247	1.123	1.066
-3.771	0.943	1.065	1.094	1.033	1.146	1.042	0.968	0.880

[6564] 表46M和46N示出了各种寡核苷酸在Hep3B细胞中的体外功效。测试的寡核苷酸是：WV-6439、WV-7540、WV-7541、WV-7542、WV-7543和WV-7544。各种寡核苷酸包含种子区域，其具有交替的2′-F和2′-OMe的2′-修饰样式；开头是2′-F之后是2′-OME的样式；或全部是2′-OMe的样式。

[6565] 表46M.寡核苷酸的活性。

[6566]

浓 度 (exp 10) (nM)	WV-6439		WV-7540		WV-7541	
1	0.173	0.264	0.144	0.254	0.266	0.352
0.523	0.124	0.169	0.192	0.235	0.42	0.558
0.046	0.171	0.234	0.245	0.37	0.613	0.785
-0.431	0.379	0.346	0.436	0.488	0.785	0.997
-0.908	0.658	0.507	0.772	0.943	0.941	1.233
-1.386	0.791	0.823	1.196	0.982	1.119	1.043
-1.863	0.901	0.903	1.053	1.073	1.099	1.165
-2.34	0.956	0.949	1.031	1.197	0.975	1.296
-2.817	1.006	0.983	1.099	1.123	1.112	0.966
-3.294	1.034	0.959	1.014	0.969	0.994	1.045

[6567] 表46N.寡核苷酸的活性。

[6568]

浓度(exp 10) (nM)	WV-7542		WV-7543		WV-7544	
1	0.043	0.104	0.090	0.150	0.128	0.188
0.523	0.082	0.156	0.143	0.249	0.236	0.417
0.046	0.168	0.257	0.223	0.365	0.402	0.756
-0.431	0.367	0.462	0.368	0.797	0.697	1.024
-0.908	0.552	0.854	0.601	0.968	0.858	1.094

[6569]

-1.386	0.959	1.046	0.879	1.327	0.975	1.121
-1.863	0.919	1.233	1.021	1.341	1.003	1.101
-2.34	1.157		1.185	1.150	1.054	1.351
-2.817	1.064	1.297	1.136	1.064	1.104	0.956
-3.294	1.013	0.993	0.975	0.946	0.914	0.919

[6570] 如表47所示,测试了另外的APOC3的单链RNAi剂。

[6571] 表47A.APOC3寡核苷酸的活性。

[6572] 数字不是寡核苷酸处理(400pM)后的相对残余APOC3 mRNA水平。数字1将表示100%APOC3 mRNA水平(相对于对照);0将表示0%APOC3 mRNA水平或100%敲低。WV-2111和WV-2389具有杂交格式。

[6573]

对照		WV-1868		WV-2110		WV-2388		WV-2111		WV-2389	
0.99	1.02	0.52	0.57	0.33	0.39	0.43	0.49	0.55	0.43	0.59	0.62

[6574] 表47B.APOC3寡核苷酸的活性。

[6575]

浓度(nM) (exp10)	WV-2113		WV-2148		WV-2149	
1.398	0.03	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
0.792	0.15	0.14	0.04	0.02	0.07	0.04
0.204	0.44	0.46	0.28	0.22	0.34	0.30
-0.398	0.71	0.75	0.54	0.51	0.71	0.53
-1.000	0.87	0.88	0.78	0.63	0.75	0.58
-1.602	0.82	0.99	0.67	1.09	0.79	0.93
-2.204	0.92	1.13	0.83	0.71	0.83	0.76
-2.824	0.99	1.22	1.02	0.87	0.89	0.78

[6576] 表47C.各种APOC3寡核苷酸的IC50。

[6577] WV-2114、WV-2152和WV-2153具有杂交格式。以不同数目重复的寡核苷酸表示不同的重复或实验。

[6578]

寡核苷酸	**IC50 (pM)**
WV-1308	102
WV-1308	144
WV-1868	266
WV-2110	64
WV-2110	64

[6579]

WV-2111	163
WV-2111	163
WV-2114	705
WV-2114	628
WV-2150	70
WV-2151	87
WV-2152	427
WV-2153	371
WV-2154	120
WV-2155	74
WV-2156	118
WV-2157	245

[6580] 表47D.APOC3寡核苷酸的活性。

[6581] 在此表和其他各个表中,其中寡核苷酸的浓度是负数,所述负数(例如,-3.77)表示10的指数(exp10)或log。

[6582]

浓度(exp 10) nM	WV-7540		WV-8427		WV-8429	
1.00	0.13	0.15	0.20	0.17	0.14	0.15
0.52	0.16	0.25	0.22	0.26	0.15	0.19
0.05	0.27	0.32	0.37	0.35	0.26	0.22
-0.43	0.40	0.47	0.40	0.54	0.28	0.30
-0.91	0.56	0.64	0.63	0.71	0.45	0.49
-1.39	0.69	0.80	0.80	0.92	0.61	0.71
-1.86	0.73	0.92	0.91	0.97	0.79	0.96
-2.34	0.69	0.84	1.00	0.98	1.01	0.95
-2.82	0.72	0.92	1.00	1.04	0.95	1.01
-3.29	0.77	1.34	0.91	1.60	0.97	0.95
-3.77	0.64	1.05	0.88	1.25	1.31	0.96
1.00	WV-8431		WV-6439		WV-6439	
0.52	0.17	0.17	0.21	0.21	0.19	0.19
0.05	0.21	0.21	0.17	0.17	0.18	0.18
-0.43	0.23	0.23	0.22	0.22	0.19	0.19
-0.91	0.29	0.29	0.23	0.23	0.27	0.27
-1.39	0.49	0.49	0.52	0.52	0.40	0.40
-1.86	0.75	0.75	0.74	0.74	0.57	0.57
-2.34	0.90	0.90	0.91	0.91	0.70	0.70
-2.82	1.00	1.00	0.99	0.99	0.80	0.80
-3.29	1.06	1.06	1.05	1.05	0.94	0.94
-3.77	1.12	1.12	0.95	0.95	0.98	0.98
1.00	WV-6431		WV-6439 板对照			

[6583]

0.52	0.21	0.21	0.20	0.20		
0.05	0.28	0.28	0.21	0.21		
-0.43	0.18	0.18	0.23	0.23		
-0.91	0.23	0.23	0.29	0.29		
-1.39	0.41	0.41	0.54	0.54		
-1.86	0.67	0.67	0.67	0.67		
-2.34	0.73	0.73	0.75	0.75		
-2.82	0.85	0.85	0.85	0.85		
-3.29	1.05	1.05	0.77	0.77		
-3.77	0.90	0.90	0.86	0.86		

[6584] 表47E.APOC3寡核苷酸的活性。

[6585]

浓度(exp 10) nM	7543		8428		8430	
1.00	0.18	0.18	0.18	0.19	0.24	0.21
0.52	0.24	0.25	0.20	0.23	0.33	0.33
0.05	0.39	0.39	0.37	0.37	0.46	0.40
-0.43	0.57	0.53	0.49	0.50	0.65	0.56
-0.91	0.68	0.69	0.76	0.78	0.84	0.66
-1.39	0.88	0.82	0.88	0.93	0.91	0.84
-1.86	0.93	0.87	0.94	1.06	1.13	0.95
-2.34	0.94	0.83	0.99	1.13	1.18	0.93
-2.82	0.99	0.87	1.00	1.00	1.01	0.92
-3.29	0.95	0.83	1.01	1.06	1.16	1.02
-3.77	1.11	0.80	1.00	1.02	1.03	0.99
浓度(exp 10)	8432		7542		6765	
1.00	0.21	0.20	0.09	0.14	0.16	0.17
0.52	0.24	0.25	0.14	0.15	0.21	0.21
0.05	0.33	0.36	0.23	0.27	0.26	0.25
-0.43	0.47	0.55	0.37	0.40	0.46	0.38
-0.91	0.73	0.71	0.59	0.63	0.66	0.66
-1.39	0.85	0.86	0.82	0.85	0.94	0.82
-1.86	0.97	0.95	0.96	1.09	0.95	1.04
-2.34	1.08	1.06	1.13	1.53	0.98	1.02
-2.82	0.95	1.10	1.02	0.92	0.99	1.11
-3.29	1.00	0.99	1.05	1.46	0.96	1.07
-3.77	0.97	1.08	1.01	1.20	0.91	1.02
浓度(exp 10)	6764		6439 板对照			
1.00	0.12	0.13	0.22	0.20		
0.52	0.19	0.23	0.18	0.16		
0.05	0.30	0.32	0.22	0.22		
-0.43	0.41	0.47	0.33	0.41		
-0.91	0.70	0.83	0.54	0.69		

[6586]

-1.39	0.83	0.87	0.84	0.85
-1.86	0.90	1.08	1.02	1.04
-2.34	1.01	1.06	0.89	1.00
-2.82	1.03	1.02	1.09	1.08
-3.29	0.98	1.46	0.99	1.17
-3.77	1.10	1.06	1.09	1.04

[6587] 表47F.APOC3寡核苷酸的活性。

[6588] 还在0.4和1nM以及25和6.2pM下测试了寡核苷酸,在所述浓度下,相对于较高的浓度,寡核苷酸表现出降低的敲低APOC3的能力(数据未示出)。

[6589]

	100nM		25nM		6.2nM	
WV-1307	0.99619	0.7816	0.51566	0.47781	0.48785	0.46474
WV-1308	0.72926	0.91035	0.32635	0.28411	0.21984	0.21984
WV-1238	0.42765	0.63927	0.25962	0.21088	0.34978	0.25078
WV-1240	0.3241	0.21531	0.1798	0.20229	0.36463	0.26325
WV-1800	0.30239	0.31306	0.28019	0.18231	0.24392	0.31306
WV-1801	0.50856	0.51925	0.73944	0.41596	0.35466	0.2389
WV-1802	0.3109	0.23237	0.54506	0.45203	0.25962	0.22137
WV-1803	0.3109	0.21531	0.30875	0.24057	0.14809	0.13346
WV-1270	0.69472	0.8553	0.44891	0.34736	0.43663	0.45203
WV-1272	0.64819	0.58015	0.40179	0.43663	0.66181	0.6175
WV-1824	0.41885	0.57614	0.37488	0.37749	0.32862	0.54506
WV-1825	0.48785	0.48785	0.40458	0.40179	0.38542	0.40179
WV-1826	0.43062	0.38542	0.24905	0.33786	0.38011	0.36211
WV-1827	0.69955	0.70932	0.37749	0.56039	0.48113	0.4981
WV-1275	0.24	0.4	0.22	0.16	0.24	0.29
WV-1277	0.1	0.11	0.15	0.1	0.19	0.24
WV-1828	0.19405	0.26692	0.16431	0.14107	0.18874	0.17011
WV-1829	0.23237	0.26325	0.2229	0.15762	0.23237	0.20511
WV-1830	0.16318	0.19271	0.20654	0.12196	0.18874	0.16545
WV-1831	0.13346	0.16431	0.12539	0.08505	0.15982	0.15225

	100nM		25nM		6.2nM	
WV-1307	0.43	0.46	0.36	0.34	0.37	0.35
WV-1308	0.28	0.27	0.11	0.12	0.16	0.16
D73	0.04	0.03	0.04	0.03	0.06	0.06
D74	0.02	0.02	0.02	0.02	0.07	0.05
WV-1238	0.55	0.14	0.1	0.14	0.32	0.39
WV-1240	0.18	0.18	0.28	0.24	0.55	0.5
WV-1800	0.27	0.18	0.2	0.08	0.14	0.18
WV-1801	0.58	0.38	0.34	0.59	0.25	0.23
WV-1802	0.23	0.3	0.16	0.63	0.2	0.22
WV-1803	0.15	0.19	0.17	0.14	0.11	0.13

[6590]

WV-1270	0.61	0.61	0.51	0.26	0.29	0.32
WV-1272	0.49	0.51	0.42	0.36	0.51	0.73
WV-1824	0.38	0.43	0.22	0.25	0.31	0.38
WV-1825	0.4	0.33	0.15	0.4	0.29	0.32
WV-1826	0.29	0.3	0.2	0.2	0.26	0.31
WV-1827	0.97	0.53	0.46	0.39	0.44	0.48
WV-1275	0.42	0.27	0.17	0.16	0.26	0.35
WV-1277	0.1	0.08	0.09	0.09	0.26	0.28
WV-1828	0.14	0.14	0.22	0.36	0.22	0.13
WV-1829	0.2	0.2	0.14	0.23	0.14	0.19
WV-1830	0.17	0.12	0.34	0.17	0.15	0.17
WV-1831	0.1	0.11	0.11	0.07	0.12	0.14

[6591] 表47G.APOC3寡核苷酸的活性。

[6592]

Log 浓度(nM)	H2O		WV-4186		WV-4255	
25	1.13	0.87	0.03	0.03	0.04	0.04
6.25	1.13	0.59	0.1	0.04	0.31	0.21
1.5625	0.99	0.71	0.13	0.08	0.46	0.4
0.390625	0.86	0.94	0.25	0.33	0.73	0.82
0.097656	0.68	0.94	0.7	0.48	0.92	1.22
0.024414	0.77	0.9	0.6	0.58	0.9	1.08
0.006104	0.7	1.28	0.64	1.6	0.73	1.39
0.001526	0.76	0.94	0.9	0.91	0.76	1.03
Log 浓度(nM)	WV-4245		WV-4260		WV-4250	
25	0.08	0.07		0.04		0.08
6.25	0.31	0.17	0.3	0.19	0.24	0.14
1.5625	0.41	0.56	0.52	0.39	0.38	0.37
0.390625	0.74	0.84	0.69	0.79	0.66	0.6
0.097656	0.73	0.96	0.9	1	0.99	0.98
0.024414	0.71	0.8	0.84	1.05	0.89	0.98
0.006104	0.77	1.75	0.72	1.4	0.72	1.26
0.001526	0.74	1.05	1.15	1.08	0.74	1.32
Log 浓度(nM)	WV-4145		WV-4178		WV-4156	
25		0.02		0.02	0.02	
6.25	0.18	0.12	0.33	0.23	0.2	0.15
1.5625	0.36	0.32	0.63	0.47	0.36	0.32
0.390625	0.74	0.7	0.99	0.89	0.74	0.85
0.097656	0.84	1.08	0.87	1.11	0.92	0.97
0.024414	0.66	1.11	0.83	0.99	0.86	1.43
0.006104	0.82	1.3	0.86	1.47	0.93	1.51
0.001526	0.89	1.23	0.78	1.2	0.9	1.08
Log 浓度(nM)	WV-4172		WV-4149			
25		0.07	0.17	0.1		
6.25	0.68	0.39	0.56	0.49		
1.5625	0.77	0.78	0.84	0.76		
0.390625	1.19	1.05	0.81	0.88		

[6593]

0.097656	0.93	1.16	0.85	0.9		
0.024414	1.11	1.2	0.84	1.19		
0.006104	1.17	1.47	1.91	1.08		
0.001526	0.78	1.14	0.79	1.33		

[6594] 表47H.APOC3寡核苷酸的活性。

[6595]

Log 浓度(nM)	25	6.25	1.562	0.390	0.0976	0.0244	0.00610	0.0015
	0.74	0.83	1.09	0.9	1.35	1.25	0.93	1.13
H2O	1.25	0.92	0.89	1.1	0.84	0.96	1.2	0.84
	0.08	0.05	0.13	0.24	0.42	0.67	0.96	1.23
WV-4186	0.03	0.05	0.1	0.25	0.38	0.7	1.04	0.7
	0.1	0.51	0.79	1.14	1.32	1.36	1.42	1.16
WV-4182	0.1	0.49	0.61	0.51	0.96	0.96	1	0.86
	0.12	0.55	0.82	1.19	1.22	1.39	1.18	1.44
WV-4160	0.19	0.52	0.71	1.04	1.11	1.15	1.02	1.08
	0.2	0.77	1.17	1.5	1.3	1.5	1.34	1.63
WV-4256	0.19	0.67	0.84	1.02	1.15	1.6	0.99	0.87
	0.18	0.98	1.47	1.44	1.48	1.38	1.23	1.38
WV-4246	0.18	0.55	0.71	0.51	1.06	1.21	1.1	1.18
	0.13	0.84	1.05	1.19	0.96	1.82	1.62	1.61
WV-4261	0.15	0.55	0.79	0.51	1.1	1.2	1.08	0.96
	0.09	0.72	1.06	1.25	1.31	1.44	1.51	1.63
WV-4251	0.1	0.37	0.75	0.51	1.08	1.41	0.98	1.32
	0.13	0.77	0.95	1.56	1.54	1.19	1.69	1.8
WV-4257	0.21	0.64	0.86	0.51	1.02	1.32	0.9	0.83
	0.05	0.46	0.78	1.23	1.32	1.55	1.3	1.43
WV-4247	0.06	0.39	0.66	1.13	0.97	1.28	1.04	0.94
	0.13	0.62	1.07	1.34	1.05	1.3	1.36	1.65
WV-4262	0.19	0.58	0.9	0.51	0.87	1.11	0.89	1.04
	0.04	0.3	0.5	1.02	1.02	1.11	1.04	1.22
WV-4252	0.06	0.26	0.59	0.84	0.87	1.05	0.76	0.8

[6596]

浓度(nM)	25	6.25	1.56	0.3906	0.0976	0.0244	0.00610	0.00152
	0.73	0.68	0.72		1.13		0.75	0.91
H2O		0.52		1.22	0.83	0.97	0.76	0.87
	0.27	0.65	0.98		1.03	0.87	0.91	0.98
WV-4248	0.18	0.78		1.19		0.91	1.09	1.15
	0.14	0.08	0.29		1.03	0.76	0.93	0.88
WV-4162	0.07	0.08	0.29	0.83	0.87	1.14	1.09	1.04
	0.08	0.08	0.19		1.02	1	1.15	1.16
WV-4139	0.07	0.08	0.25	0.63	0.94	1.1	1.21	
	0.08	0.08	0.21		0.94	0.8	0.95	1.3
WV-4173	0.08	0.08	0.19	0.56	0.97	0.92	1.09	1.28
WV-4150	0.05	0.08	0.15		0.93	1.13	1.29	1.06

[6597]

	0.05	0.1	0.21	0.31	0.8	1.31		
	0.07	0.23	0.74		0.85	1.13	1.09	1.13
WV-4167	0.12	0.32	0.77	0.69	1.31		1.19	1.41
	0.06	0.14	0.27		0.91	0.91	0.72	1.05
WV-4144	0.08	0.19	0.53	0.97	1.36	1.06	1.2	1.08
	0.07	0.25	0.42	1.02	1.18	0.95	0.92	0.86
WV-3137	0.07	0.25	0.66	1.11	1.04	1.1	0.95	1.06
	0.07	0.1	0.16	0.67	0.77	0.75	0.87	0.81
WV-4155	0.16	0.1	0.4	0.95		1.02	0.68	1.06
	0.16	0.23	0.16	0.84	0.66	0.77	0.77	0.88
WV-4166	0.15	0.27	0.68	0.76	1.06	0.79	0.79	0.88
	0.05	0.17	0.16		0.7	0.74	0.86	0.97
WV-4143	0.05	0.2	0.47	1.09	1.05	0.69	0.55	0.85

[6598]

Log 浓度(nM)	25	6.25	1.5625	0.3906	0.0976	0.0244	0.0061	0.00152
	0.78	0.75	0.78	0.95	0.7	0.84	1.01	1.06
H2O	0.68	0.79	0.84	0.98	0.56		0.57	0.68
	0.06	0.09	0.12	0.15	0.61	0.77	0.82	0.98
WV-4186	0.05	0.12	0.14	0.23	0.38	0.69	1.17	0.83
	0.29	0.56	0.71	0.75	0.81	0.98	1.01	1.25
WV-4258	0.34	0.45	0.87		0.88	0.82		0.92
	0.79	0.69	0.82	0.77	0.83	0.86	0.87	1.01
WV-4248	0.93	0.87	0.77		0.8	1.07	0.97	1.02
	0.72	0.64	0.85	0.93	0.95	1.01	1.03	0.91
WV-4263	0.81	0.73		0.9		0.86	0.27	1
	0.75	0.84	0.88	0.85	0.83	0.71	0.65	0.98
WV-4253	0.92	0.82	0.73	0.85	1.02	0.98	1.03	1.04
	0.22	0.22	0.39	0.65	1.03	0.99	0.71	1.08
WV-4161	0.17	0.22	0.35	0.56	0.93	0.96	0.94	1
	0.2	0.23	0.34	1.26	0.79	0.82	1.05	1.12
WV-2817	0.19	0.24	0.33	0.64	0.68		0.94	1
	0.19	0.16	0.31		0.79	0.78	1.08	0.96
WV-3122	0.11	0.18	0.36	0.44	0.54	0.81	0.82	0.88
	0.28		0.28	0.45	0.61	0.94	1.07	1.06
WV-3021		0.17	0.31	0.47	0.64	0.86	0.9	1.08
	0.32	0.62	0.86		1	0.61	1.01	1.08
WV-4171	0.23	0.69	1.08		1.12	1.05	0.91	0.93
	0.32	0.52	0.92	0.83	1.26	0.73		1.01
WV-4148	0.22	0.59	1.16	1.1	0.86	1.12		1.13

[6599]

Log 浓度(nM)	25	6.25	1.5625	0.3906	0.0976	0.0244	0.00610	0.00152
	0.78	0.86	0.71	0.67	0.9	0.65	0.73	0.92
H2O	0.62	0.73	0.93	0.94		0.87	0.72	0.78

[6600]

		0.07	0.18	0.2	0.32	0.68	0.69	0.7
WV-4186	0.21	0.11	0.12	0.24	0.36	0.61	0.87	0.89
	0.24	0.85	0.75	0.74	0.96	0.81	0.82	1.05
WV-4181	0.18	0.46	0.9	0.9		0.76	1.09	0.85
	0.26	0.45		0.75	0.8	0.98	0.91	0.92
WV-4159	0.17	0.27		0.76	0.75	0.87	0.92	0.98
	0.38	0.96	0.73	0.88	0.35	1.08	1.15	1.1
WV-4170	0.3	0.6	0.88	0.94	0.85	1.09	0.84	1
	0.22	0.46	0.61	0.19	0.81	1.12	0.95	1.12
WV-4147	0.2	0.34			0.8	0.58	0.76	1.03
	0.43	0.77	0.29	0.44	1	1.01	1.21	1.36
WV-4180	0.41	0.46	0.65	0.32	0.91	0.44	1.01	0.93
	0.3	0.44		0.91	0.54	0.93	0.82	1.22
WV-4158	0.17	0.42	0.72	0.98		1.07	1.11	1.01
	0.46	0.86	0.92	0.69	0.98	0.91	1.11	1.17
WV-4169	0.34	0.63	0.96	1.12	0.78	1.09		0.95
	0.27	0.56	0.72	0.83	0.84	0.86		1.01
WV-4146	0.16	0.45		1.15	0.76	0.98	0.87	0.98
	0.56	0.75	1.12	1.15			0.75	1.04
WV-4179	0.19	0.64	0.8	0.84	0.87	1.12	1.01	0.8
	0.2	0.33	0.72	0.85	1.25	0.87	1.03	0.99
WV-4157	0.1	0.31	0.55	1.04	0.74	1.48	0.77	1.15

[6601]

Log 浓度(nM)	25	6.25	1.5625	0.390625	0.097656	0.024414	0.006104	0.001526
	0.78	0.75	0.78	0.95	0.7	0.84	1.01	1.06
H2O	0.68	0.79	0.84	0.98	0.56		0.57	0.68
	0.06	0.09	0.12	0.15	0.61	0.77	0.82	0.98
WV-4186	0.05	0.12	0.14	0.23	0.38	0.69	1.17	0.83
	0.29	0.56	0.71	0.75	0.81	0.98	1.01	1.25
WV-4258	0.34	0.45	0.87		0.88	0.82		0.92
	0.79	0.69	0.82	0.77	0.83	0.86	0.87	1.01
WV-4248	0.93	0.87	0.77		0.8	1.07	0.97	1.02
	0.72	0.64	0.85	0.93	0.95	1.01	1.03	0.91
WV-4263	0.81	0.73		0.9		0.86	0.27	1
	0.75	0.84	0.88	0.85	0.83	0.71	0.65	0.98
WV-4253	0.92	0.82	0.73	0.85	1.02	0.98	1.03	1.04
	0.22	0.22	0.39	0.65	1.03	0.99	0.71	1.08
WV-4161	0.17	0.22	0.35	0.56	0.93	0.96	0.94	1
	0.2	0.23	0.34	1.26	0.79	0.82	1.05	1.12
WV-2817	0.19	0.24	0.33	0.64	0.68		0.94	1
	0.19	0.16	0.31		0.79	0.78	1.08	0.96
WV-3122	0.11	0.18	0.36	0.44	0.54	0.81	0.82	0.88
	0.28		0.28	0.45	0.61	0.94	1.07	1.06
WV-3021		0.17	0.31	0.47	0.64	0.86	0.9	1.08
	0.32	0.62	0.86		1	0.61	1.01	1.08
WV-4171	0.23	0.69	1.08		1.12	1.05	0.91	0.93

[6602]

	0.32	0.52	0.92	0.83	1.26	0.73		1.01
WV-4148	0.22	0.59	1.16	1.1	0.86	1.12		1.13

[6603] 如表48至60所示，构建并测试了各种寡核苷酸介导(包括在体外)APOC3敲低的能力。不希望受任何理论的束缚，本公开表明表48至60中的至少一些寡核苷酸可能能够介导通过RNA酶H介导的机制的敲低。图2示出了寡核苷酸的示例性格式。在一些实施方案中，具有这些示例性格式的寡核苷酸可以是RNA酶-H依赖性反义寡核苷酸(ASO)。此外，这些表中的一些寡核苷酸具有杂交格式。

[6604] 表48.靶向APOC3的不同ASO的体外功效。

[6605] 给出寡核苷酸ID(身份)和APOC3位置。例如，WV-753 332表示APOC3基因中332位置处的寡核苷酸WV-753。测试的寡核苷酸是：WV-692至WV-777。在此表和其他各个表中，数字表示相对于未处理的对照APOC3/GAPDH的mRNA水平，其中1将表示无APOC3 mRNA的敲低，并且0将表示100％的敲低。一些寡核苷酸不靶向APOC3的内含子。

[6606]

	3nM	30nM	寡核苷酸	3nM	30nM
WV-753 332	0.690	0.075	WV-747 151	0.773	0.464
WV-744 499	0.634	0.111	WV-705 210	0.803	0.467
WV-754 333	0.581	0.112	WV-759 142	0.775	0.469
WV-742 225	0.576	0.125	WV-772 149	0.905	0.473
WV-755 334	0.568	0.150	WV-703 159	0.823	0.480
WV-743 226	0.607	0.161	WV-706 81	0.831	0.480
WV-737 193	0.744	0.161	WV-704 160	0.774	0.483
WV-769 168	0.695	0.176	WV-709 109	0.769	0.488
WV-722 267	0.842	0.179	WV-774 115	0.734	0.490
WV-738 221	0.634	0.182	WV-702 158	0.771	0.491
WV-715 330	0.601	0.182	WV-765 319	0.889	0.493
WV-721 230	0.766	0.190	WV-713 153	0.825	0.512
WV-741 224	0.685	0.200	WV-762 310	0.859	0.528
WV-723 501	0.542	0.204	WV-711 111	0.897	0.533
WV-750 186	0.758	0.210	WV-710 110	0.801	0.536
WV-749 183	0.691	0.217	WV-776 2126 内含子	0.834	0.539
WV-720 229	0.687	0.232	WV-764 318	0.899	0.542
WV-752 188	0.759	0.233	WV-763 312	0.905	0.558
WV-739 222	0.725	0.236	WV-708 108	0.889	0.559

[6607]

WV-714 155	0.789	0.240	WV-696 162	1.043	0.561
WV-767 321	0.767	0.246	WV-712 112	0.736	0.570
WV-717 165	0.716	0.258	WV-693 13	0.748	0.588
WV-751 187	0.782	0.260	WV-775 314	0.856	0.600
WV-736 190	0.743	0.261	WV-778 557 内含子	0.757	0.603
WV-698 164	0.526	0.264	WV-716 484	0.874	0.626
WV-740 223	0.697	0.292	WV-733 100	0.821	0.634
WV-718 166	0.705	0.302	WV-692 12	0.946	0.634
WV-735 172	0.731	0.308	WV-746 106	0.841	0.657
WV-757 396	0.698	0.341	WV-773 143	0.862	0.676
WV-701 157	0.734	0.346	WV-770 5	0.857	0.715
WV-766 320	0.832	0.348	WV-724 4	0.943	0.729
WV-697 163	0.780	0.353	WV-777 2593 内含子	0.801	0.762
WV-760 306	0.773	0.367	WV-730 97	0.967	0.764
WV-699 206	0.814	0.369	WV-771 105	0.922	0.784
WV-768 152	0.857	0.369	WV-745 103	1.064	0.789
WV-758 73	0.867	0.384	WV-694 19	0.782	0.792
WV-695 161	0.720	0.400	WV-707 107	0.951	0.805
WV-756 394	0.780	0.406	WV-734 101	0.898	0.818
WV-748 177	0.734	0.411	WV-732 99	0.819	0.871
WV-700 156	0.884	0.423	WV-731 98	0.856	0.952
WV-726 36	0.728	0.425	WV-729 95	1.045	1.210
WV-725 33	0.736	0.436	WV-728 94	0.898	1.281
WV-761 307	0.962	0.458	WV-727 93	0.842	1.541
WV-719 201	0.673	0.460			

[6608] 表49.靶向APOC3的不同ASO的体外功效。

[6609] 给出寡核苷酸ID(身份)和APOC3位置。例如,WV-840 499表示APOC3基因中499位置处的寡核苷酸WV-840。测试的寡核苷酸是:WV-788至WV-873。

[6610]

寡核苷酸	3nM	30nM	寡核苷酸	3nM	30nM
WV-840 499	0.387	0.099	WV-794 164	0.613	0.379
WV-849 332	0.448	0.109	WV-851 334	0.477	0.387
WV-853 396	0.668	0.123	WV-871 314	0.628	0.394
WV-838 225	0.356	0.146	WV-807 111	0.795	0.400
WV-852 394	0.650	0.166	WV-809 153	0.768	0.405
WV-839 226	0.455	0.167	WV-822 36	0.593	0.418
WV-837 224	0.466	0.172	WV-806 110	0.741	0.428
WV-833 193	0.681	0.174	WV-868 149	0.871	0.442
WV-831 172	0.570	0.181	WV-805 109	0.761	0.442
WV-819 501	0.319	0.189	WV-870 115	0.741	0.442
WV-847 187	0.553	0.204	WV-855 142	0.687	0.453

[6611]

WV-848 188	0.620	0.210	WV-810 155	0.729	0.454
WV-845 183	0.586	0.225	WV-796 156	0.677	0.454
WV-863 321	0.632	0.227	WV-802 81	0.901	0.469
WV-791 161	0.843	0.229	WV-798 158	0.799	0.475
WV-811 330	0.576	0.244	WV-808 112	0.754	0.475
WV-836 223	0.379	0.245	WV-858 310	0.712	0.480
WV-801 210	0.826	0.246	WV-789 13	0.826	0.494
WV-832 190	0.695	0.250	WV-821 33	0.652	0.501
WV-818 267	0.730	0.251	WV-788 12	0.763	0.520
WV-813 165	0.707	0.251	WV-804 108	0.692	0.534
WV-834 211	0.525	0.256	WV-820 4	0.774	0.553
WV-816 229	0.549	0.256	WV-872 2126 内含子	0.674	0.558
WV-850 333	0.508	0.257	WV-874 557 内含子	0.634	0.560
WV-864 152	0.714	0.265	WV-829 100	0.909	0.586
WV-817 230	0.613	0.267	WV-795 206	0.876	0.600
WV-856 306	0.566	0.279	WV-842 1076	0.752	0.617
WV-862 320	0.647	0.280	WV-866 5	0.767	0.622
WV-861 319	0.751	0.288	WV-830 101	0.809	0.636
WV-854 73	0.605	0.289	WV-843 151	0.705	0.657
WV-844 177	0.777	0.299	WV-873 2593 内含子	0.883	0.672
WV-865 168	0.552	0.304	WV-869 143	0.647	0.680
WV-799 159	0.802	0.307	WV-841 103	0.974	0.708
WV-857 307	0.681	0.315	WV-803 107	0.815	0.716
WV-792 162	0.917	0.320	WV-790 19	0.942	0.784
WV-815 201	0.679	0.330	WV-859 312	0.729	0.785
WV-846 186	0.576	0.330	WV-867 105	0.756	0.838
WV-800 160	0.940	0.331	WV-826 97	0.757	0.876
WV-812 484	0.684	0.335	WV-828 99	0.630	0.885
WV-835 222	0.455	0.336	WV-827 98	0.719	1.015
WV-793 163	0.906	0.349	WV-825 95	1.070	1.121
WV-814 166	0.714	0.350	WV-823 93	1.013	1.289
WV-860 318	0.690	0.370	WV-824 94	0.846	1.331
WV-797 157	0.841	0.372			

[6612] 表50.靶向APOC3的不同ASO的体外功效。

[6613] 提供寡核苷酸ID(身份)和APOC3中的位置。例如,WV-1434 172表示APOC3基因中位置172的寡核苷酸WV-1434(其中,寡核苷酸的名称和位置以"隔开)。

[6614]

	30nM	3nM		30nM	3nM
WV-1434"172	0.125	0.683	WV-1407"108	0.441	0.669

[6615]

WV-1443"499	0.169	0.419	WV-1415"484	0.442	0.703
WV-1437"221	0.171	0.620	WV-1462"312	0.446	0.833
WV-1453"333	0.174	0.539	WV-1463"318	0.458	1.022
WV-1414"330	0.178	0.515	WV-1471"149	0.468	0.963
WV-1456"396	0.178	0.655	WV-1445"106	0.473	0.884
WV-1435"190	0.182	0.646	WV-1469"5	0.490	0.817
WV-1419"229	0.195	0.664	WV-1479"792 内含子	0.514	0.981
WV-1448"183	0.195	0.619	WV-1391"12	0.530	0.833
WV-840 5-15 499	0.198	0.482	WV-1392"13	0.534	0.758
WV-1442"226	0.208	0.615	WV-1480"793 内含子	0.546	0.982
WV-1455"394	0.213	0.671	WV-1406"107	0.559	0.966
WV-1440"224	0.219	0.523	WV-1432"100	0.560	0.745
WV-1451"188	0.224	0.626	WV-1423"4	0.571	0.805
WV-1439"223	0.228	0.539	WV-1449"186	0.578	0.717
WV-1459"306	0.229	0.697	WV-1427"94	0.619	0.872
WV-1454"334	0.231	0.641	WV-1452"332	0.628	0.876
WV-1421"267	0.233	0.627	WV-1425"36	0.629	0.865
WV-1395"162	0.237	0.797	WV-1465"320	0.630	0.762
WV-1466"321	0.238	0.598	WV-1404"210	0.643	0.770
WV-1450"187	0.241	0.769	WV-1393"19	0.645	0.879
WV-1422"501	0.243	0.525	WV-1441"225	0.648	0.720
WV-1402"159	0.258	0.658	WV-1401"158	0.652	0.770
WV-1405"81	0.261	0.714	WV-1431"99	0.662	0.796
WV-1416"165	0.268	0.549	WV-1417"166	0.664	0.720
WV-1418"201	0.275	0.658	WV-1409"110	0.668	0.838
WV-1438"222	0.277	0.501	WV-1446"151	0.669	0.928
WV-744 全 DNA 499	0.288	0.896	WV-1444"103	0.669	0.823
WV-1458"142	0.290	0.588	WV-1429"97	0.675	0.894
WV-1394"161	0.292	0.581	WV-1428"95	0.690	0.874
WV-1424"33	0.296	0.519	WV-1412"153	0.693	0.803
WV-1474"314	0.300	0.584	WV-1473"115	0.696	0.668
WV-1461"310	0.310	0.718	WV-1476"2593 内含子	0.697	1.073
WV-1397"164	0.313	0.767	WV-1420"230	0.711	0.525
WV-1411"112	0.314	0.584	WV-1396"163	0.718	0.880
WV-1403"160	0.321	0.591	WV-1436"193	0.719	0.970
WV-1467"152	0.325	0.926	WV-1433"101	0.724	0.395
WV-1464"319	0.326	0.524	WV-1457"73	0.729	1.001
WV-1410"111	0.329	0.426	WV-1426"93	0.760	0.832
WV-1413"155	0.337	0.714	WV-1468"168	0.769	0.971
WV-1408"109	0.364	0.753	WV-1430"98	0.782	0.829
WV-1447"177	0.365	0.759	WV-1470"105	0.800	0.618
WV-1400"157	0.371	0.604	WV-1460"307	0.804	0.880
WV-1477"557 内含子	0.386	0.790	WV-1481"796 内含子	0.810	1.319
WV-1398"206	0.397	0.619	TR 仅"	0.974	0.961
WV-1399"156	0.410	0.753	WV-1478"780 内含子	0.992	1.403
WV-1472"143	0.418	0.776	TR 仅"	1.026	1.039
WV-1475"2126 内含子	0.419	0.881			

[6616] 表51.靶向APOC3的不同ASO的体外功效。

[6617] 提供寡核苷酸ID(身份)和APOC3中的位置。还测试了FOXO1ASO(数据未示出)。

[6618]

	3nM	30nM	3nM	30nM
WV-779 780	0.981	0.695	0.113	0.013
WV-780 792	0.921	0.623	0.096	0.003
WV-781 793	0.877	0.568	0.061	0.049
WV-782 796	0.818	0.546	0.071	0.060
WV-783 1130	0.886	0.709	0.086	0.057
WV-784 2649	0.872	0.419	0.139	0.022
WV-785 2734	0.876	0.756	0.115	0.056
WV-786 2771	0.871	0.770	0.017	0.017
WV-787 2803	0.896	0.681	0.003	0.042
WV-875	0.922	0.559	0.139	0.014
WV-876	0.782	0.493	0.052	0.007
WV-877	0.865	0.510	0.014	0.024
WV-878	0.717	0.462	0.232	0.025
WV-879	0.887	0.795	0.027	0.020
WV-880	0.719	0.361	0.152	0.020
WV-881	0.888	0.790	0.053	0.084
WV-882	0.909	0.665	0.197	0.060
WV-883	0.900	0.630	0.100	0.079

[6619] 表52.靶向APOC3的不同ASO的体外功效。

[6620] 提供寡核苷酸ID(身份)和APOC3中的位置。

[6621]

浓度(exp 10) (nM)	WV-744 499		WV-753 332		WV-742 225	
1.778	0.11	-0.01	-0.07	-0.06	-0.08	-0.01
1.301	0.18	0.17	0.07	0.02	0.06	0.01
0.824	0.47	0.32	0.32	0.27	0.24	0.15
0.347	0.76	0.59	0.64	0.59	0.66	0.57
-0.130	1.01	0.90	0.88	0.73	0.91	0.65
-0.607	1.26	0.99	0.95	0.81	0.97	0.80
-1.085	1.02	1.02	1.03	0.85	0.90	0.94
-1.562						

浓度(exp 10) (nM)	WV-737 193		WV-840 499		WV-849 332	
1.778	-0.01	-0.06	-0.04	-0.03	-0.05	-0.08
1.301	0.09	0.09	0.01	0.01	0.05	0.05
0.824	0.57	0.38	0.18	0.11	0.16	0.16
0.347	0.82	0.76	0.37	0.32	0.44	0.41
-0.130	0.91	0.85	0.65	0.57	0.73	0.68
-0.607	1.07	1.06	1.04	0.76	1.09	0.89

[6622]

-1.085	1.02	1.07	0.92	0.97	1.00	0.83
-1.562						

浓度(exp 10) (nM)	WV-838 225		WV-833 193		WV-1443 499	
1.778	-0.07	-0.07	0.01	0.00	0.10	0.19
1.301	0.04	-0.01	0.09	0.06	0.32	0.21
0.824	0.13	0.09	0.34	0.27	0.30	0.26
0.347	0.40	0.30	0.68	0.61	0.43	0.45
-0.130	0.71	0.74	0.94	0.98	0.81	0.64
-0.607	1.00	0.95	1.16	0.95	0.95	0.71
-1.085	1.08	1.06	1.09	0.99	0.88	0.92
-1.562					1.04	1.19

浓度(exp 10) (nM)	WV-1452 332		WV-1441 225		WV-1436 193	
1.778	0.02	0.01	0.13	0.05	0.07	0.09
1.301	0.10	0.10	0.18	0.15	0.28	0.26
0.824	0.27	0.34	0.37	0.31	0.57	0.68
0.347	0.63	0.44	0.73	0.55	0.78	0.82
-0.130	0.86	0.80	0.89	0.82	0.84	0.97
-0.607	1.11	0.88	1.07	1.00	1.12	0.95
-1.085	0.92	0.93	0.94	0.95	0.72	1.05
-1.562	1.43	0.89	1.27	0.96	0.83	1.03

浓度(exp 10) (nM)	WV-437	
1.778	1.37	1.43
1.301	1.21	1.18
0.824	0.99	1.03
0.347	1.25	1.25
-0.130	1.14	1.06
-0.607	1.49	1.20
-1.085	1.46	1.44
-1.562		

[6623]

	WV-744 499	WV-753 332	WV-742 225	WV-737 193	WV-840 499	WV-849 332
1.778	0.08	0.01	0.05	0.04	0.00	0.02
1.301	0.01	0.04	0.03	0.00	0.01	0.00
0.824	0.11	0.03	0.06	0.14	0.05	0.00
0.347	0.12	0.03	0.06	0.04	0.03	0.02
-0.130	0.08	0.11	0.19	0.04	0.06	0.04
-0.607	0.19	0.09	0.12	0.01	0.20	0.14
-1.085	0.00	0.13	0.03	0.04	0.04	0.12

[6624]

	WV-838 225	WV-833 193	WV-1443 499	WV-1452 332	WV-1441 225	WV-1436 193	WV-437

[6625]

1.778	0.00	0.01	0.07	0.01	0.05	0.02	0.04
1.301	0.04	0.02	0.08	0.01	0.02	0.02	0.02
0.824	0.03	0.05	0.03	0.05	0.04	0.08	0.02
0.347	0.07	0.05	0.01	0.13	0.13	0.03	0.00
-0.130	0.02	0.03	0.12	0.05	0.05	0.10	0.05
-0.607	0.04	0.15	0.17	0.16	0.05	0.12	0.20
-1.085	0.02	0.07	0.03	0.01	0.01	0.24	0.01
-1.562			0.10	0.39	0.22	0.14	

[6626] 表53.靶向APOC3的不同ASO的体外功效筛选。

[6627] 提供寡核苷酸ID(身份)和APOC3中的位置。

[6628]

	30nM	10nM	3nM				
WV-1863 330	0.068	0.128	0.303	WV-1874 223	0.190	0.215	0.362
WV-1878 499	0.072	0.122	0.204	WV-1875 224	0.197	0.257	0.326
WV-1864 165	0.076	0.219	0.566	WV-1852 164	0.202	0.272	0.659
WV-1886 394	0.079	0.184	0.360	WV-1856 159	0.209	0.489	0.732
WV-1870 172	0.083	0.120	0.236	WV-1851 162	0.233	0.537	0.846
WV-1887 396	0.086	0.287	0.587	WV-1858 81	0.247	0.296	0.667
WV-1868 501	0.094	0.091	0.141	WV-1888 142	0.248	0.522	0.716
WV-1883 332	0.104	0.182	0.271	WV-1865 201	0.248	0.342	0.724
WV-1885 334	0.109	0.255	0.325	WV-1890 310	0.252	0.645	0.626
WV-1884 333	0.118	0.223	0.352	WV-1869 33	0.258	0.380	0.578
WV-1876 225	0.126	0.257	0.343	WV-1850 161	0.258	0.444	0.781
WV-1880 183	0.135	0.354	0.541	WV-1893 152	0.267	0.695	0.630
WV-1867 267	0.135	0.315	0.464	WV-1891 319	0.284	0.553	0.632
WV-1871 190	0.138	0.164	0.410	WV-1857 160	0.285	0.525	1.059
WV-1873 222	0.147	0.251	0.383	WV-1862 155	0.294	0.635	0.645
WV-1872 221	0.149	0.237	0.367	WV-1855 157	0.308	0.611	0.743
WV-1889 306	0.160	0.284	0.550	WV-1853 206	0.328	0.405	0.875
WV-1879 177	0.168	0.370	0.596	WV-1860 111	0.337	0.727	0.652
WV-1892 321	0.169	0.485	0.618	WV-1854 156	0.337	0.628	0.685
WV-1881 187	0.174	0.218	0.390	WV-1861 112	0.373	0.568	0.603
WV-1882 188	0.182	0.350	0.586	WV-1859 109	0.456	0.627	0.644
WV-1866 229	0.186	0.261	0.415	对照	1.013	1.191	0.806
				WV-744	0.070	0.207	0.381
				WV-840	0.051	0.115	0.169
				WV-1443	0.205	0.246	0.194

[6629] 表54示出了靶向APOC3的不同ASO的体外功效。测试的寡核苷酸是:WV-1868、WV-1878、WV-1887、WV-1886、WV-1885、WV-1884、WV-1883、WV-1863、WV-1876、WV-1871、WV-1870和WV-1864。

[6630] 表54.寡核苷酸的活性。

[6631]

浓度(exp 10)(nM)	WV-1868		WV-1878		WV-1887		WV-1886	
1.477	0.114	0.072	0.138	0.100	0.098	0.123	0.182	0.123
1.000	0.150	0.102	0.119	0.142	0.321	0.405	0.175	0.357
0.523	0.208	0.222	0.191	0.264	0.556	1.242	0.448	0.860
0.046	0.307	0.372	0.521	0.539	0.735	0.986	0.785	1.236
-0.431	0.386	0.441	0.536	0.784	0.770	1.003	0.714	0.734
-0.908	0.578	0.817	0.747	0.793	0.808	1.253	0.996	0.898
-1.386	0.715	0.808	0.742	1.476	0.888	0.851	0.869	1.028

[6632]

浓度(exp 10)(nM)	WV-1885		WV-1884		WV-1883		WV-1863	
1.477	0.156	0.148	0.200	0.150	0.138	0.085	0.097	0.074
1.000	0.254	0.358	0.294	0.293	0.261	0.198	0.180	0.207
0.523	0.353	0.553	0.391	0.554	0.413	0.399	0.277	0.430
0.046	0.590	0.776	0.548	0.748	0.531	0.611	0.553	0.731
-0.431	0.703	0.939	0.582	0.795	0.794	0.635	0.575	0.731
-0.908	0.797	0.846	0.769	0.702	0.910	0.694	0.846	0.921
-1.386	0.747	1.063	0.787	0.828	0.831	0.797	0.725	1.137

[6633]

浓度(exp 10)(nM)	WV-1876		WV-1871		WV-1870		WV-1864	
1.477	0.168	0.115	0.103	0.109	0.131	0.112	0.104	0.121
1.000	0.275	0.375	0.217	0.277	0.132	0.223	0.267	0.379
0.523	0.304	0.564	0.315	0.844	0.333	0.536	0.671	0.669
0.046	0.461	0.883	0.590	1.093	0.630	0.924	0.819	0.817
-0.431	0.613	0.763	0.662	0.825	0.710	0.916	0.916	1.008
-0.908	0.551	0.783	0.844	0.914	0.866	0.964	1.005	0.758
-1.386	0.903	1.188	0.816	1.542	0.759	0.924	0.906	0.946

[6634] 表55.表55示出了靶向APOC3的不同ASO的IC50。测试的寡核苷酸是:WV-723、WV-819、WV-1422和WV-1868。

[6635] 表55.寡核苷酸的活性。

[6636]

寡核苷酸	IC50 (nM)
WV-723	1.5

[6637]

WV-819	0.5
WV-1422	0.9
WV-1868	1.4

[6638] 表56.表56示出了靶向APOC3的不同ASO的体外功效。测试的寡核苷酸是:WV-2115至WV-2124、WV-2126和WV-1422。寡核苷酸具有不同但重叠的碱基序列。

[6639] 表56.寡核苷酸的活性。

[6640]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2115		WV-2116		WV-2117	
1.477	0.169	0.160	0.165	0.191	0.150	0.271
1.000	0.164	0.320	0.219	0.194	0.404	0.264
0.523	0.298	0.477	0.258	0.419	0.879	0.549
0.046	0.495	0.562	0.615	0.662	1.078	0.724
-0.431	0.589	0.699	0.394	0.706	1.176	0.685
-0.908	0.732	0.784	0.708	0.793	0.929	0.886
-1.386	0.972	0.832	0.958	0.812	1.292	0.871
-1.863	0.887	0.924	1.051	1.019	1.014	1.126

[6641]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2118		WV-2119		WV-2120	
1.477	0.350	0.242	0.285	0.254	0.442	0.323
1.000	0.521	0.310	0.358	0.297	0.651	0.246
0.523	0.936	0.534	0.877	0.811	0.548	0.477
0.046	1.808	0.629	1.252	1.005	1.096	0.706
-0.431	1.296	0.777	1.204	0.900	1.033	0.722
-0.908	0.869	1.080	0.737	0.761	0.951	0.735
-1.386	0.865	0.830	0.910	1.009	0.946	0.809
-1.863	0.968	1.029	1.318	1.071	1.094	0.864

[6642]

浓 度 (exp 10) (nM)	WV-2121		WV-2122		WV-2123	
1.477	0.528	0.355	0.316	0.267	0.257	0.260
1.000	0.339	0.228	0.415	0.212	0.377	0.298
0.523	0.622	0.349	0.553	0.439	0.310	0.347
0.046	0.808	0.687	1.331	0.564	0.508	0.730
-0.431	1.008	0.706	0.960	0.714	0.716	0.643
-0.908	0.700	0.797	1.011	1.014	0.742	0.730
-1.386	1.124	0.835	1.158	0.883	0.728	0.774
-1.863	1.148	1.026	0.898	0.926	0.835	1.142

[6643]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2124		WV-2126		WV-1422 IC50=0.29nM	
1.477	0.333	0.314	0.258	0.294	0.100	0.131
1.000	0.408	0.260	0.210	0.248	0.182	0.170
0.523	0.390	0.283	0.355	0.342	0.245	0.230
0.046	0.492	0.439	0.572	0.520	0.293	0.353
-0.431	1.139	0.533	0.754	0.636	0.451	0.528
-0.908	0.713	0.683	0.796	0.692	0.600	0.591
-1.386	1.054	0.915	1.240	0.736	0.756	0.693
-1.863	0.902	0.987	0.886	0.885		

[6644] 表57.表57示出了靶向APOC3的不同ASO的体外功效。测试的寡核苷酸是:WV-2128至WV-2139和WV-1868。寡核苷酸具有不同但重叠的碱基序列。

[6645] 表57.寡核苷酸的活性。

[6646]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2128		WV-2129		WV-2130	
1.477	0.224	0.270	0.214	0.239	0.231	0.227
1.000	0.246	0.210	0.201	0.194	0.385	0.303
0.523	0.405	0.480	0.318	0.326	0.540	0.447
0.046	0.550	0.564	0.547	0.534	0.751	0.862
-0.431	0.968	0.865	0.742	0.835	0.910	1.249
-0.908	0.955	0.948	0.909	0.812	1.003	1.267
-1.386	0.907	1.074	0.964	0.990	1.007	1.031
-1.863	1.007	1.026	1.118	1.016	1.114	0.965

[6647]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2131		WV-2132		WV-2133	
1.477	0.329	0.339	0.300	0.279	0.433	0.287
1.000	0.430	0.329	0.367	0.404	0.434	0.355
0.523	0.652	1.132	0.727	0.918	0.450	0.565
0.046	0.836	0.829	1.075	0.958	0.747	0.687
-0.431	1.251	1.341	0.990	1.231	1.004	1.313
-0.908	0.982	0.990	0.914	1.438	0.989	0.917
-1.386	1.011	1.033	1.049	1.095	1.100	1.013
-1.863	1.058	0.894	0.973	1.010	0.937	0.927

[6648]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2134		WV-2135		WV-2136	

[6649]

1.477	0.379	0.389	0.346	0.358	0.455	0.483
1.000	0.264	0.225	0.261	0.301	0.324	0.300
0.523	0.402	0.372	0.355	0.408	0.337	0.342
0.046	0.574	0.573	0.564	0.582	0.444	0.442
-0.431	0.756	0.480	0.874	0.975	0.647	0.957
-0.908	0.887	0.817	0.923	1.070	0.764	0.833
-1.386	1.038	1.405	1.033	0.909	0.941	0.889
-1.863	1.127	0.933	0.880	1.062	1.008	0.959

[6650]

浓 度 (exp 10) (nM)	WV-2137		WV-2139		WV-1868 IC50=0.62nM	
1.477	0.425	0.494	0.377	0.395	0.119	0.153
1.000	0.292	0.419	0.302	0.255	0.121	0.188
0.523	0.308	0.320	0.328	0.326	0.291	0.276
0.046	0.432	0.466	0.658	0.605	0.389	0.353
-0.431	0.615	0.842	0.958	0.954	0.618	0.735
-0.908	0.957	0.792	0.847	0.859	0.797	0.786
-1.386	0.940	0.930	0.941	0.923	0.955	0.859
-1.863	0.894	1.164	0.886	1.041		

[6651] 表58.表58示出了靶向APOC3的不同ASO的体外功效。测试的寡核苷酸是:WV-2549至WV-2554、WV-1422和WV-1868。寡核苷酸在总长度、翼和核的长度以及立体化学方面不同。

[6652] 表58.寡核苷酸的活性。

[6653] 寡核苷酸名称后的括号中示出了各种寡核苷酸的IC50。

[6654]

浓 度 (exp 10) (nM)	WV-2549 (IC50 = 4.5nM)		WV-2550 (5.2nM)		WV-2551 (5.0nM)	
1.477	0.280	0.246	0.442	0.463	0.323	0.332
1.079	0.383	0.439	0.666	0.489	0.545	0.446
0.681	0.544	0.538	0.810	0.745	0.699	0.580
0.283	0.718	0.814	0.937	0.973	0.914	0.894
-0.115	0.826	0.817	1.075	1.272	0.802	0.997
-0.513	0.830	1.212	1.106	1.262	1.057	1.160
-0.911	0.840	1.030	0.949	1.370	1.024	1.264
-1.308	0.859	1.103	1.014	1.113	0.993	1.218
-1.706	0.987	1.016	1.177	0.984	0.966	1.049
-2.104	0.942	0.948	0.835	1.054	1.022	1.110
-2.502	1.182	1.022	0.982	0.949	0.942	0.935

[6655]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2552 (3.3nM)		WV-2553 (4.2nM)		WV-2554 (2.9nM)	
1.477	0.306	0.366	0.245	0.248	0.288	0.212
1.079	0.496	0.464	0.441	0.423	0.369	0.216
0.681	0.504	0.492	0.527	0.650	0.583	0.433
0.283	1.017	0.768	0.720	0.889	0.769	0.703
-0.115	0.811	0.865	0.809	1.058	0.800	0.788
-0.513	1.030	0.920	1.307	1.148	1.015	1.047
-0.911	1.027	1.132	1.021	1.215	1.064	1.243
-1.308	0.787	1.188	0.928	0.943	0.955	0.951
-1.706	1.123	1.146	1.002	1.199	1.009	0.938
-2.104	0.892	1.032	1.005	0.883	0.976	0.909
-2.502	1.054	0.906	0.977	0.955	0.986	0.994

[6656]

浓度(exp 10) (nM)	WV-1868 (1.4nM)		WV-1422 (1nM)	
1.477	0.219	0.185	0.251	0.226
1.079	0.272	0.189	0.352	0.322
0.681	0.435	0.323	0.446	0.461
0.283	0.603	0.492	0.535	0.713
-0.115	0.633	0.771	0.689	0.815
-0.513	0.808	0.979	0.951	0.999
-0.911	0.934	1.216	0.931	1.054
-1.308	1.045	1.209	0.921	0.915
-1.706	1.196	0.963	1.128	1.053
-2.104	0.912	0.947	0.927	0.993
-2.502	0.904	0.948	0.945	0.955

[6657] 表59.表59示出了靶向APOC3的不同ASO的体外功效。寡核苷酸在总长度、翼和核的长度以及立体化学方面不同。

[6658] 表59.寡核苷酸的活性。

[6659] IC50在寡核苷酸的名称后示出。

[6660]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2549 1.76nM		WV-2550 3.1nM		WV-2551 1.8nM	
1.477	0.368	0.473	0.435	0.499	0.444	0.446
1.079	0.482	0.479	0.472	0.550	0.390	0.365
0.681	0.614	0.558	0.656	0.685	0.432	0.421
0.283	0.759	0.613	0.812	0.842	0.742	0.672
-0.115	0.843	0.927	0.995	0.977	0.847	0.842
-0.513	0.858	1.102	1.094	1.096	0.869	0.948

[6661]

-0.911	0.972	1.262	1.044	1.109	0.941	1.035
-1.308	1.025	1.047	1.015	1.085	1.047	1.016
-1.706	1.086	1.098	0.969	1.041	0.976	0.909
-2.104	0.889	0.856	1.017	0.908	0.978	0.881

[6662]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2552 1.8nM		WV-2553 1.4nM		WV-2554 1.3nM	
1.477	0.643	0.438	0.303	0.303	0.227	0.262
1.079	0.497	0.376	0.349	0.238	0.215	0.199
0.681	0.519	0.454	0.441	0.394	0.326	0.295
0.283	0.755	0.694	0.627	0.509	0.543	0.477
-0.115	1.022	0.868	0.807	0.610	0.710	0.641
-0.513	1.093	0.958	0.962	0.811	0.836	0.847
-0.911	0.989	1.142	0.997	0.964	0.856	0.986
-1.308	1.037	1.109	1.045	1.006	1.021	0.935
-1.706	1.031	0.873	0.922	0.809	1.019	0.821
-2.104	0.932	0.795	1.033	0.836	0.960	0.869

[6663]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2677 1.5nM		WV-2678 1.8nM		WV-1422 1.1nM	
1.477	0.214	0.151	0.293	0.240	0.404	0.369
1.079	0.214	0.148	0.321	0.240	0.416	0.436
0.681	0.388	0.265	0.456	0.386	0.490	0.496
0.283	0.538	0.406	0.616	0.535	0.794	0.650
-0.115	0.779	0.592	0.959	0.748	0.716	0.851
-0.513	0.836	0.920	0.883	1.006	0.809	0.987
-0.911	0.926	1.043	1.016	1.135	1.070	1.107
-1.308	1.037	0.816	1.045	0.930	1.176	0.996
-1.706	1.071	0.766	1.178	0.873		
-2.104	0.892	0.742	0.778	0.839		

[6664]

浓度(exp 10) (nM)	WV-1868 1.65nM	
1.477	0.262	0.332
1.079	0.358	0.308
0.681	0.378	0.520
0.283	0.498	0.659
-0.115	0.813	0.809
-0.513	1.120	0.947
-0.911	0.824	0.964
-1.308		
-1.706		
-2.104		

[6665] 表60.表60A至H示出了靶向APOC3的不同ASO的功效和稳定性。测试的寡核苷酸是：

表60A，WV-2551、WV-2553、WV-2554、WV-2678、WV-2677和WV-1868。寡核苷酸在翼和核的长度以及立体化学方面不同。

[6666] 表60A.寡核苷酸的活性。

[6667] IC50在寡核苷酸的名称后示出。

[6668]

浓度(exp 10) (nM)	WV-2549 1.76nM		WV-2550 3.1nM		WV-2551 1.8nM	
1.477	0.368	0.473	0.435	0.499	0.444	0.446
1.079	0.482	0.479	0.472	0.550	0.390	0.365
0.681	0.614	0.558	0.656	0.685	0.432	0.421
0.283	0.759	0.613	0.812	0.842	0.742	0.672
-0.115	0.843	0.927	0.995	0.977	0.847	0.842
-0.513	0.858	1.102	1.094	1.096	0.869	0.948
-0.911	0.972	1.262	1.044	1.109	0.941	1.035
-1.308	1.025	1.047	1.015	1.085	1.047	1.016
-1.706	1.086	1.098	0.969	1.041	0.976	0.909
-2.104	0.889	0.856	1.017	0.908	0.978	0.881
浓度(exp 10) (nM)	WV-2552 1.8nM		WV-2553 1.4nM		WV-2554 1.3nM	
1.477	0.643	0.438	0.303	0.303	0.227	0.262
1.079	0.497	0.376	0.349	0.238	0.215	0.199
0.681	0.519	0.454	0.441	0.394	0.326	0.295
0.283	0.755	0.694	0.627	0.509	0.543	0.477
-0.115	1.022	0.868	0.807	0.610	0.710	0.641
-0.513	1.093	0.958	0.962	0.811	0.836	0.847
-0.911	0.989	1.142	0.997	0.964	0.856	0.986
-1.308	1.037	1.109	1.045	1.006	1.021	0.935
-1.706	1.031	0.873	0.922	0.809	1.019	0.821
-2.104	0.932	0.795	1.033	0.836	0.960	0.869
浓度(exp 10) (nM)	WV-2677 1.5nM		WV-2678 1.8nM		WV-1422 全 PS 1.1nM	
1.477	0.214	0.151	0.293	0.240	0.404	0.369
1.079	0.214	0.148	0.321	0.240	0.416	0.436
0.681	0.388	0.265	0.456	0.386	0.490	0.496
0.283	0.538	0.406	0.616	0.535	0.794	0.650
-0.115	0.779	0.592	0.959	0.748	0.716	0.851
-0.513	0.836	0.920	0.883	1.006	0.809	0.987
-0.911	0.926	1.043	1.016	1.135	1.070	1.107

[6669]

-1.308	1.037	0.816	1.045	0.930	1.176	0.996
-1.706	1.071	0.766	1.178	0.873		
-2.104	0.892	0.742	0.778	0.839		

浓度(exp 10) (nM)	WV-1868 PS/PO 1.65nM	
1.477	0.262	0.332
1.079	0.358	0.308
0.681	0.378	0.520
0.283	0.498	0.659
-0.115	0.813	0.809
-0.513	1.120	0.947
-0.911	0.824	0.964
-1.308		
-1.706		
-2.104		

[6670] 如表60B所示,在体外测试了WV-1878、WV-1868和WV-1871。寡核苷酸在翼和核的长度以及碱基序列方面不同。

[6671] 表60B.寡核苷酸的活性。

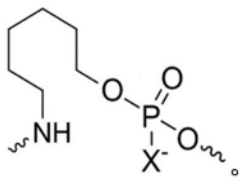
[6672]

寡核苷酸	IC50(nM)
WV-1878	2.1
WV-1868	0.76
WV-1871	2.7

[6673] 如表60C所示,在体外测试了WV-2141和WV-3968。

[6674] 表60C.寡核苷酸的活性。

[6675] 数字表示%剩余的APOC3 mRNA(AOC3/HPRT1)。WV-3968的5′末端包含Mod001部分(如表1A中的图注说明所定义的)和接头L001:



[6676]

浓度(uM)	WV-2141		WV-3968	
0	87.9	93.1	87.9	93.1
1	97.9	80.6	32.7	45.6
5	56.6	67.4	42.6	29.6
10	47.7	68.1	41.3	59.5

[6677] 如表60D所示,测试了WV-2647、WV-2647、WV-2552、WV-2551、WV-2549、WV-2550、WV-2554、WV-2553、WV-2646、WV-2645、WV-1422、WV-2677、WV-723、WV-2678、WV-1868、WV-819和WV-2644的体外稳定性。

[6678] 表60D.寡核苷酸的稳定性。

[6679] 将寡核苷酸在大鼠肝匀浆中以20uM温育0d(0天)、8h(8小时)、16h、1d、2d、3d、4d或5d,并以百分比绘制剩余的全长寡核苷酸。数字表示剩余的全长寡核苷酸的百分比。例如,在第2列第2行中,100表示100%的剩余的全长寡核苷酸。示出了来自重复实验的数据(例

如-1、-2等)。

[6680]

天数	WV723-1	WV723-2	WV723-3
0	100	100	100
0.333	49.09815078	50.75705	46.66902
0.666	42.56045519	44.04259	40.76915
1	39.58463727	38.01295	36.69628
2	28.35277383	26.27468	27.87928
3	19.93172119	23.00572	22.19643
4	16.17638691	15.66529	16.07449
5	14.685633	13.81414	12.93025

[6681]

天数	WV819-1	WV819-2	WV819-3
0	100	100	100
0.333	43.51021872	46.65438	44.26357
0.666	38.36052349	39.37896	36.76867
1	32.56095375	37.27138	30.99551
2	21.00215131	23.34067	22.01958
3	15.66869846	16.55507	16.09547
4	13.55324489	18.68961	12.27254
5	10.54141269	12.78929	9.277846

[6682]

天数	WV1422-1	WV1422-2	WV1422-3
0	100	100	100
0.333	70.51666845	67.40684	62.96961
0.666	59.69557294	53.65779	52.61469

[6683]

1	50.13399078	49.47022	46.16292
2	34.19980705	32.08112	31.21106
3	25.71551077	23.65526	22.862
4	22.55332833	20.25856	19.36473
5	17.25801265	14.45374	15.72116

[6684]

天数	WV1868-1	WV1868-2	WV1422-3
0	100	100	100
0.333	67.74587087	69.0377	65.87368
0.666	51.09797297	51.80944	51.05068
1	40.01814314	40.39831	40.40356
2	22.76338839	22.60573	20.85249
3	14.17042042	14.52475	13.57829
4	10.12575075	8.851996	9.154677
5	6.969469469	6.791561	6.716017

[6685]

天数	WV2549-1	WV2549-2	WV2549-3
0	100	100	100
0.333	93.91357898	92.79193	93.26989
0.666	92.45612234	88.80706	91.78848
1	86.59550446	86.70366	85.23006
2	74.17119984	76.55485	74.57078
3	67.43816073	67.03657	66.13362
4	59.98665709	57.77554	56.80859
5	48.6246536	46.3657	47.62092

[6686]

天数	WV2550-1	WV2550-2	WV2550-3
0	100	100	100
0.333	95.48114142	93.89125	89.39343
0.666	93.0236745	86.26168	86.79865
1	85.48024125	81.28292	82.89806
2	72.32874246	69.37978	67.81803
3	57.33189306	55.57349	55.64448
4	50.21154019	47.66355	47.21146
5	38.4463048	36.25319	38.91323

[6687]

天数	WV2551-1	WV2551-2	WV2551-3
0	100	100	100
0.333	92.39859107	94.76026	95.3919
0.666	90.27383252	92.22383	88.72739
1	87.85365299	88.97541	86.35874
2	78.17293489	79.9644	73.86951
3	66.67424156	66.80387	68.57235
4	60.27724122	59.30582	58.3441
5	49.80115896	49.6162	50.49526

[6688]

[6689]

天数	WV2552-1	WV2552-2	WV2552-3
0	100	100	100
0.333	90.98589239	97.80328	99.99086
0.666	88.69750656	96.01004	96.23538
1	84.4488189	88.01219	95.87902
2	70.97276903	80.59715	84.91411
3	63.32841207	64.88837	74.57968
4	57.58694226	60.21698	64.41886
5	46.05479003	53.39371	55.2723

[6690]

天数	WV2553-1	WV2553-2	WV2553-3
0	100	100	100
0.333	92.2305438	97.18409	90.91079
0.666	90.83034842	84.13727	84.48244
1	77.52523608	77.0109	80.18029
2	65.01465321	65.03528	62.86602
3	55.49332465	53.52149	54.65962
4	45.88733312	42.96985	41.46099
5	33.82611527	34.58627	33.76438

[6691]

天数	WV2554-1	WV2554-2	WV2554-3
0	100	100	100
0.333	94.79862111	97.72837	95.30518
0.666	98.32002444	90.65912	90.90406
1	138.9448881	85.30018	83.4213
2	66.28267225	69.27597	69.07721
3	55.59191866	56.75569	56.33779
4	45.70406249	44.59501	44.68801
5	32.78352315	34.10078	34.8472

[6692]

天数	WV2644-1	WV2644-2	WV2644-3
0	100	100	100
0.333	0.059184568	0.088216	0.068567
0.666	0.026304253	0.050724	0.063293
1	0.026304253	0.02867	0.031646

[6693]

天数	WV2645-1	WV2645-2	WV2645-3
0	100	100	100
0.333	73.70322969	80.76862	79.76236
0.666	68.32793797	72.95462	70.16434
1	59.60249944	61.37744	59.47844
2	38.09380411	42.64941	40.05864
3	24.79861477	25.3116	25.41471
4	15.38056162	16.08341	15.97871
5	10.11066777	10.11505	10.07638

[6694]

天数	WV2646-1	WV2646-2	WV2646-3
0	100	100	100
0.333	70.8897207	71.01162	68.12728
0.666	64.49035416	60.79626	59.61305
1	53.49841635	53.76877	49.8854
2	32.93982148	33.63559	34.01645
3	23.74748056	23.42732	23.40569
4	15.99481716	16.70445	16.24646
5	17.77281889	11.52593	12.8219

[6695]

天数	WV2647-1	WV2647-2	WV2647-3
0	100	100	100
0.333	91.14885115	91.36755	88.88889
0.666	94.40559441	87.56281	88.5921
1	88.15184815	83.3094	85.51289
2	84.31568432	78.24838	80.50454
3	79.000999	71.30294	74.23484
4	74.64535465	67.13927	69.24504
5	72.76723277	63.87294	65.7021

[6696]

[6697]

天数	WV2677-2	WV2677-2	WV2677-3
0	100	100	100
0.333	74.16923604	68.33221	79.12078
0.666	56.90733128	54.40283	60.87654
1	46.88677629	45.06097	51.94168
2	31.20075368	28.98677	36.2923
3	24.36193902	22.31004	26.17147
4	17.72439192	17.54776	20.2684
5	15.74169236	14.89057	15.422

[6698]

天数	WV2678-1	WV2678-2	WV2678-3
0	100	100	100
0.333	66.0880372	64.71483	59.23107
0.666	45.11706222	45.80369	46.8807
1	36.52581783	38.74748	36.68648
2	23.66500962	24.55282	25.08918
3	17.4390635	17.61997	17.87951
4	12.93296985	12.52519	13.1193
5	9.878127004	10.02508	10.09116

[6699] 如表60E所示，测试了WV-2725、WV-2726、WV-2727、WV-2722、WV-2723和WV-2724的体内稳定性。

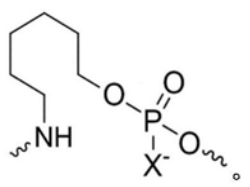
[6700] 表60E.寡核苷酸在肝脏中的稳定性。

[6701] 数字表示在注射到测试动物后数天肝脏中的ug/g的ASO。数字是近似值，并且未示出误差线。约75ug/g表示注射剂量的约90％，并且约13ug/g表示注射剂量的约16％。寡核苷酸的立体化学样式和2′-修饰不同。

[6702]

天数	PBS	WV-2725	WV-2726	WV-2727	WV-2722	WV-2723	WV-2724
1	2	36	75	51	35	49	39
5		26	43	33	19	26	15
15	2	7	13	11	4	7	4

[6703] 如表60F和60G所示，测试了WV-3968和WV-6003。WV-3968的5′末端以及WV-6003的5′末端包含Mod001部分(如表1A中的图注说明所定义的)和接头L001：



。

[6704] 表60F.部分I.寡核苷酸的活性。

[6705] 数据表示相对的hAPOC3蛋白质水平(相对于PBS)。

[6706]

天数	立体无规的 WV-3968				
8	0.062	0.013	0.018	0.016	0.035
15	0.017	0.009	0.01	0.012	0.014
22	0.039	0.027	0.019	0.023	0.023
29	0.153	0.043	0.021	0.06	0.072
35	0.096	0.172	0.088	0.172	0.09
42	0.304	0.228	0.209	0.317	0.402
50	0.396	0.459	0.02	0.351	0.165
57	1.038	1.223	0.623	0.792	0.654
64	1.011	0.92	0.458	0.621	0.551

[6707]

天数	立体纯的 WV-6003				
8	0.016	0.043	0.032	0.039	0.016
15	0.015	0.016	0.021	0.024	0.021
22	0.033	0.039	0.051	0.047	0.027
29	0.023	0.031	0.046	0.096	0.048
35	0.266	0.159	0.067	0.176	0.239
42	0.104	0.084	0.069	0.084	0.067
50	0.072	0.193	0.065	0.133	0.064
57	0.334	0.782	0.381	0.519	0.21
64	0.397	0.754	0.543	0.699	0.239

[6708] 表60F.部分II.寡核苷酸的活性。

[6709] 数据表示相对的hAPOC3蛋白质水平(相对于PBS)。

[6710]

天数	立体无规的 WV-3968				
8	0.062	0.013	0.018	0.016	0.035
15	0.017	0.009	0.01	0.012	0.014
22	0.039	0.027	0.019	0.023	0.023
29	0.153	0.043	0.021	0.06	0.072
35	0.096	0.172	0.088	0.172	0.09
50	0.396	0.459	0.02	0.351	0.165
64	0.873	1.34	0.407	0.613	0.492
78	0.904	1.971	1.292	1.611	0.638

[6711]

天数	立体纯的 WV-6003				
8	0.016	0.043	0.032	0.039	0.016
15	0.015	0.016	0.021	0.024	0.021
22	0.033	0.039	0.051	0.047	0.027
29	0.023	0.031	0.046	0.096	0.048
35	0.266	0.159	0.067	0.176	0.239
50	0.072	0.193	0.065	0.133	0.064
64	0.43	0.591	0.401	0.235	0.12
78	0.399	0.669	0.557	1.358	0.442

[6712] 在一些实验中,构建了包含与单天线、双天线或三天线GalNAc(也称为Ref.GalNAc或参考GalNAc)或PFE配体(也称为PFE ASPGR配体、PFE GalNAc、桥联的双环缩酮或双环配体)缀合的APOC3寡核苷酸(WV-7107)的化合物。

[6713] 表60G部分I中列出了测试的寡核苷酸。

[6714] 表60G.部分I.寡核苷酸的列表。

[6715]

寡核苷酸	配体	配体和接头的替代名称(L001 是接头)	描述具有配体的寡核苷酸的示例性合成的实例
WV-8877	无	-	-
WV-7107	无	-	37A
WV-6558	Ref. GalNAc 三天线	Mod001L001	37A，37B
WV-9542	PFE 配体三天线	Mod083L001	37C
WV-9543	Ref. GalNAc 双天线	Mod079L001	37D
WV-9544	PFE 配体双天线	Mod080L001	37E
WV-9545	Ref. GalNAc 单天线	Mod081L001	37F
WV-9546	PFE 配体单天线	Mod082L001	37G

[6716] Ref.GalNAc三天线也称为Tri-GalNAc;PFE配体三天线也称为Tri-PFE配体;Ref.GalNAc双天线也称为Bis-GalNAc;PFE配体双天线也称为Bis-PFE配体;Ref.GalNAc单天线也称为Mono-GalNAc;并且PFE配体单天线也称为Mono-PFE配体。在表1A的图注说明和本文的其他文本中提供了Mod001、Mod079、Mod080、Mod081、Mod082、Mod083和L001的结构。配体也描述于实施例27中。Mod083也描述于实施例4A和4B中。

[6717] 实施例29、35和36中的GalNAc结构表示受保护的型式,因为它们包含-OAc(-O-乙酸酯基团)。在所列的寡核苷酸的构造中,在化合物与寡核苷酸缀合后的去保护过程中除去Ac基团。例如,如实施例37B中所述,例如用浓缩的氢氧化铵进行去保护。在这些结构的去保护版本中,-OAc被-OH替代。

[6718] WV-8877(阴性对照)靶向不是APOC3或PNPLA3的不同基因。

[6719] 将APOC3寡核苷酸WV-7107以不同的化合价(单、双或三天线)与GalNAc或PFE配体缀合,并在第1天将阴性对照单独施用于携带人APOC3转基因(B6.Cg-Tg(APOC3)2Bres/J)的

Tg(转基因)小鼠,并通过血清hAPOC3蛋白质减少监测APOC3敲低。

[6720] 表60G.部分II.寡核苷酸的活性

[6721] 在这项实验中,所有寡核苷酸在第1天以3mg/kg单剂量(皮下)施用于动物。此外,WV-6558和WV-9542也在第1天以1mg/kg单剂量(皮下)施用于动物。在第0、8、15、22、29、36、43和50天收集血清。每组含有5只动物。PBS和WV-8877(其靶向不是APOC3的基因)是阴性对照。

[6722] 数字表示相对的APOC3蛋白质水平,其中1.00表示相对于PBS的100%。

[6723] 在包括这一研究在内的各种体内研究中,测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[6724]

天数	0	8	15	22	29	36	43	50
PBS	1.52	0.95	1.50	0.56	0.96	1.07	1.57	1.74

[6725]

	0.59	0.73	0.74	0.87	0.90	0.90	0.73	0.71
	1.21	0.99	1.10	1.34	0.89	0.82	0.62	0.78
	0.67	1.14	0.89	0.99	0.89	0.86	0.95	0.86
	1.01	1.20	0.76	1.24	1.35	1.36	1.13	0.91
	1.56	1.24	1.67	1.59	2.37	1.56	1.47	2.27
	0.78	0.73	0.85	0.80	1.15	0.61	0.75	1.19
	1.08	0.81	1.42		1.84	1.21	1.73	3.05
	0.71	1.21	0.74	0.62	1.02	1.07	0.95	1.48
WV-8877	1.28	1.21	0.60	0.80	1.13	1.50	0.86	
	2.74	0.06	0.05	0.06	0.11	0.38	0.69	1.43
	1.15	0.17	0.05	0.04	0.09	0.27	0.01	0.81
	0.38	0.04	0.05	0.10	0.18	0.45	0.53	1.07
	0.44							
WV-6558	0.41	0.04	0.04	0.08	0.09	0.11	0.13	0.22
	1.10	0.23	0.05	0.07	0.13	0.23	0.32	0.78
	0.71	0.03	0.02	0.04	0.06	0.09	0.20	0.28
	0.59	0.05	0.04	0.08	0.16	0.72	0.90	0.80
	0.32	0.03	0.02	0.04	0.09	0.37	0.54	0.55
WV-9542	0.40	0.03	0.03	0.06	0.21	0.39	0.49	0.58
	0.48	0.03	0.05	0.09	0.08	0.21	0.27	0.49
	1.19	0.06	0.06	0.09	0.06	0.09	0.57	0.96
	0.79	0.05	0.04	0.17	0.06	0.15	0.42	0.80
	0.79	0.09	0.03	0.28	0.20	0.17	0.28	0.59
WV-9543	0.48	0.04	0.02	0.08	0.06	0.12	0.17	0.32
	0.91		0.04	0.06	0.06	0.19	0.26	0.67
	0.94	0.10	0.03	0.08	0.09	0.15	0.34	0.76
	1.72	0.19	0.04	0.07	0.09	0.25	0.60	0.83
	1.92	0.28	0.07	0.10	0.11	0.13	0.26	0.56
WV-9544	0.81	0.04	0.05	0.11	0.12	0.20	0.32	0.73
	0.49	0.03	0.07	0.16	0.21	0.32	0.66	0.60
	1.14	0.22	0.04	0.10	0.15	0.58	0.76	0.97
	0.58	0.03	0.04	0.15	0.27	0.67	1.16	0.97
	0.64	0.03	0.04	0.19	0.42	0.98	1.38	0.96
WV-9545	0.60	0.05	0.03	0.08				
	3.33	0.20	0.06	0.27	0.24	0.49	1.13	1.31
	1.03	0.11	0.04	0.09	0.14	0.46	0.55	0.68
	1.20	0.28	0.12	0.20	0.31	0.95	1.75	1.39
	0.71	0.15	0.04	0.19	0.39	0.26	0.75	0.36
WV-9546	0.18	0.04	0.02	0.20	0.28	0.21	0.56	0.56

[6726] 表60H.部分I.肝脏中的寡核苷酸积累

[6727] 在单次3mg/kg剂量30分钟之后，还分析了肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[6728]

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	2.95	1.73	3.52	3.82	2.02	4.27
0	2.46	1.69	2.49	4.19	1.99	1.37
0	2.48	0.45	1.14	2.74	1.30	1.29
0	1.85	1.09	2.12	2.26	1.14	1.25
0	1.79	1.43	4.26	1.88	1.07	0.82

[6729] 在同一实验中：在单次1mg/kg剂量30分钟之后，还分析了WV-6558和WV-9542在肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。

[6730]

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	1.92	0.46
0	1.77	1.08
0	1.43	0.56
0	0.68	0.30
0	0.18	0.67

[6731] 表60H.部分II.肝脏中的寡核苷酸积累

[6732] 在单次3mg/kg剂量8天之后，还分析了肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[6733]

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	3.30	2.93	6.83	4.56	3.55	3.83
0	3.49	2.20	6.56	4.45	2.23	4.05
0	3.18	1.34	4.58	2.72	1.94	2.28
0	2.41	1.61	3.87	2.31	3.03	2.12
0	1.43	2.90	4.10	2.36	1.85	3.50

[6734] 在同一实验中：在单次1mg/kg(1mpk)剂量8天之后，还分析了WV-6558和WV-9542在肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。

[6735]

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	0.72	1.08
0	0.74	1.20
0	0.60	0.75
0	0.55	0.57

[6736]

0	0.63	0.63

[6737] 如表60I所示，在第1天和第5天对动物皮下给药10mpk(mg/kg动物体重)的寡核苷酸，并在第-2、5、8和28天获得用于测试的样品。示出了血清APOC3的水平。

[6738] 表60I.寡核苷酸的活性

[6739]

	-2	5	8	14	21	28
PBS	0.85	0.77	0.77	0.87	0.70	0.59
	0.82	0.80	0.85	0.78	0.62	0.67
	1.21	1.23	1.22	1.22	1.32	1.33
	1.12	1.20	1.16	1.13	1.36	1.41
WV-2722	0.89	0.71	0.53	0.70	0.86	0.95
	0.95	0.52	0.27	0.64	0.72	0.79
	1.12	0.89	0.44	0.84	1.03	1.36
	1.10	1.08	0.71	0.82	1.06	1.46
WV-4204	0.78	0.75	0.42	0.61	0.70	0.68
	0.81	0.70	0.35	0.43	0.50	0.52
	1.13	1.10	0.73	0.71	0.63	1.21
	1.09	0.87	0.36	0.10	0.27	0.65
WV-4205	0.94	0.78	0.73	0.28	0.86	0.90
	0.64	0.45	0.26	0.20	0.73	0.71
	1.07	0.74	0.35	0.16	0.74	0.96
	1.14	1.07	0.93	0.42	1.37	1.42
WV-4206	1.10	1.10	1.08	0.57	1.22	1.21
	1.06	0.98	0.88	0.39	0.84	1.06
	0.72	0.63	0.43	0.19	0.56	0.45
	0.85	0.81	0.86	0.37	0.87	0.93
WV-4207	0.79	0.92	0.76	0.31	0.71	0.68
	0.77	0.96	0.89	0.35	0.94	0.91
	1.01	1.01	0.99	0.78	1.17	1.40
	1.05	0.93	1.03	0.65	1.33	1.34
WV-4208	0.87	0.96	0.78	0.83	0.80	0.61
	0.82	0.71	0.45	0.31	0.41	0.52
	1.08	0.89	0.64	0.64	0.70	
	1.07	1.05	0.85	0.92	1.08	1.17
WV-4209	1.07	0.91	0.92	0.96	1.13	1.18
	1.00	0.71	0.82	0.86	1.02	1.11
	1.05	1.12	0.94	1.03	1.18	1.28
	1.01	1.08	0.94	0.99	1.28	1.42
WV-4210	0.95	0.73	0.74	0.72	0.88	0.80
	0.88	0.71	0.54	0.50	0.67	0.66
	1.00	0.99	0.95	0.98	1.06	1.13
	1.13	1.10	0.95	1.01	0.96	1.32
WV-4211	1.01	0.81	0.43	0.15		

[6740]

	0.70	0.78	0.46	0.17	0.63	0.55
	1.08	1.06	0.89	0.33	1.10	1.23
	1.02	1.11	0.89	0.41	0.94	1.31
WV-4212	1.01	0.95	0.93	0.39		
	0.95	0.90	0.84	0.36	0.94	0.95
	0.91	0.97	0.88	0.35	1.01	0.96
	1.07	1.06	0.92	0.41	0.87	0.96
WV-4213	1.00	1.00	0.91	0.49	1.11	1.14
	0.82	0.77	0.68	0.26	0.74	0.67
	1.11	1.03	1.00	0.48	1.03	0.92
	1.07	1.11	1.03	0.56	1.36	1.40
WV-4214	0.36	0.23	0.19	0.22	0.82	0.82
	0.27	0.17	0.14	0.20	0.52	0.58
	0.71	0.52	0.39	0.52	1.41	1.33
	0.71	0.32	0.07	0.14	0.93	1.17
WV-4215	0.58	0.45	0.47	0.62	1.38	1.21
	0.39	0.39	0.34	0.55	1.31	1.36
	0.29	0.12	0.11	0.15	0.51	0.54
	0.22	0.19	0.11	0.16	0.57	0.70
WV-4216	0.33	0.11	0.09	0.23	0.81	0.71
	0.38	0.12	0.10	0.17	0.67	1.18
	0.68	0.45	0.34	0.42	1.41	1.41
	0.56	0.25	0.12	0.24	1.17	1.27

[6741] 如表60J所示，在第1天和第5天对动物皮下给药10mpk(mg/kg动物体重)的寡核苷酸，并在第-2、1、5、8、14、21和28天获得用于测试的样品。示出了APOC3蛋白质和TG(甘油三酸酯)的水平。

[6742] 表60J.寡核苷酸的活性

[6743] 相对于PBS。

[6744]

	天数	-2	5	8	14
PBS	ApoC3	0.89	0.74	0.71	0.63
		0.75	0.72	0.47	0.60
		1.26	1.20	1.07	1.38
		1.57	0.93	1.08	1.17
	TG	0.61	0.58	0.56	0.48
		0.62	0.76	0.51	0.52
		0.99	1.44	1.42	1.88
		1.50	1.09	1.38	1.66
WV-3534	ApoC3	0.83	0.09	0.10	0.10
		1.14	0.17	0.12	0.09
		1.17	0.22	0.51	0.13
		1.15	0.17	0.36	0.21

[6745]

	TG	0.91	0.13	0.17	0.13
		1.34	0.24	0.18	0.14
		0.82	0.25	0.61	0.16
		0.93	0.18	0.44	0.23
WV-2816	ApoC3	1.10	0.35	0.21	0.31
		1.09	0.53	0.35	0.52
		0.92	0.65	0.33	0.27
		0.79	0.96	0.67	0.61
	TG	1.04	0.44	0.26	0.35
		1.01	0.54	0.37	0.47
		0.63	1.15	0.50	0.40
		0.70	1.43	0.96	0.69
WV-4125	ApoC3	0.47	0.32	0.27	0.32
		0.86	0.23	0.17	0.36
		1.22	0.99	0.82	0.96
		1.33	0.88	0.98	0.94
	TG	0.54	0.36	0.40	0.36
		1.05	0.24	0.23	0.31
		1.01	1.51	1.31	1.30
		0.88	0.78	1.03	0.92
WV-4127	ApoC3	1.06	1.00	0.51	0.75
		0.46	0.26	0.18	0.41
		1.42	0.94	0.82	1.07
		1.23	1.11	1.25	0.72
	TG	1.29	1.74	0.61	0.85
		0.59	0.20	0.23	0.46
		1.37	1.03	1.47	1.06
		1.37	1.34	1.31	1.04
WV-4128	ApoC3	0.84	0.40	0.35	0.63
		0.62	0.38	0.38	0.32
		1.54	1.25	1.04	1.47
		1.03	1.45	1.39	1.46
	TG	0.90	0.43	0.45	0.59
		0.50	0.32	0.30	0.25
		1.69	1.69	1.60	1.51
		0.90	1.30	1.35	1.37
WV-4129	ApoC3	0.92	0.73	0.35	0.30
		1.02	0.36	0.28	0.52
		1.23	1.01	0.56	0.37
		1.60	1.04	0.25	0.16
	TG	0.82	0.82	0.40	0.30
		1.07	0.41	0.29	0.55
		1.51	1.38	1.15	0.48
		1.74	1.56	0.51	0.25
WV-4132	ApoC3	0.75	0.33	0.32	0.27
		0.90	0.46	0.37	0.41
		1.33	1.04	0.80	0.85
		1.05	0.79	0.44	0.53

[6746]

	TG	0.89	0.33	0.38	0.28
		1.01	0.65	0.43	0.51
		1.36	1.29	1.14	1.14
		1.39	0.94	0.70	0.53
WV-4133	ApoC3	0.88	0.44	0.41	0.66
		0.42	0.22	0.16	0.32
		1.16	0.63	0.41	0.25
		0.98	1.04	0.61	0.50
	TG	1.03	0.52	0.53	0.66
		0.46	0.22	0.25	0.40
		1.30	0.93	0.61	0.23
		0.90	1.38	0.90	0.59
WV-4134	ApoC3	0.48	0.27	0.24	0.31
		0.43	0.22	0.18	0.27
		1.10	0.97	0.67	0.82
		1.82	1.12	0.57	0.69
	TG	0.54	0.29	0.23	0.26
		0.48	0.24	0.23	0.30
		1.46	1.57	1.17	1.19
		1.30	0.90	0.70	0.22

[6747]

		-2	5	8	14
PBS		0.622	0.747	0.784	0.661
		0.407	0.439	0.464	0.532
		2.096	1.034	1.411	1.373
	ApoC3	1.852	0.96	1.111	1.506
		0.631758	0.60746	0.546714	0.473818
		0.461669	0.473818	0.413073	0.461669
		1.627992	1.34856	1.688738	1.433605
	TG	2.10181	0.971935	1.457903	1.299964
WV-3534		0.581	0.096	0.129	0.116
		0.709	0.167	0.117	0.146
		2.935	0.993	0.518	0.148
	ApoC3	1.537	0.799	0.319	0.194
		0.741101	0.085044	0.14579	0.085044
		0.959786	0.218685	0.14579	0.109343
		1.385008	1.117726	0.619609	0.109343
	TG	1.166322	0.984085	0.388774	0.182238
WV-2816		0.869	0.365	0.246	0.278
		0.737	0.411	0.298	0.441
		1.953	0.828	0.353	0.369
	ApoC3	1.354	1.361	0.739	0.734
		0.75325	0.400923	0.242984	0.255133
		0.959786	0.437371	0.315879	0.388774
		1.142024	1.069129	0.425222	0.291581
	TG	0.984085	1.336411	0.850443	0.571012

[6748]

WV-4126		1.681	0.681	0.348	0.48
		1.343	0.435	0.17	0.249
		0.807	0.489	0.195	0.421
	ApoC3	1.148	0.749	0.523	0.477
		1.34856	0.862593	0.59531	0.388774
		1.312113	0.425222	0.218685	0.182238
		1.044831	0.510266	0.242984	0.400923
	TG	1.737334	0.59531	1.154173	0.388774
WV-4130		1.128	0.852	0.782	1.798
		0.424	0.753	0.301	0.445
		2.74	0.6	0.084	0.281
	ApoC3	0.192	0.084	0.12	0.165
		0.631758	0.328028	0.315879	0.242984
		0.583161	0.218685	0.157939	0.085044
		1.154173	0.279431	0.218685	0.352327
	TG	1.190621	0.291581	0.170089	0.194387
WV-4131		0.311	0.223	0.175	0.344
		0.128	0.09	0.05	0.139
		1.13	2.182	0.271	0.09
	ApoC3	1.334	1.01	0.631	0.458
		0.388774	0.157939	0.230835	0.218685
		0.206536	0.14579	0.097194	0.109343
		1.105576	1.008383	0.315879	0.230835
	TG	0.668206	0.376625	0.072895	0.109343
WV-4135		2.181	1.22	0.526	0.575
		1.996	1.102	0.691	0.812
		1.418	0.379	0.187	0.271
	ApoC3	2.081	0.594	0.213	0.088
		0.692504	0.255133	0.182238	0.267282
		0.75325	0.352327	0.206536	0.255133
		1.117726	0.60746	0.352327	0.255133
	TG	0.935488	0.704653	0.30373	0.255133
WV-4136		1.013	0.132	0.067	0.049
		0.663	0.211	0.171	0.271
		0.527	1.451	0.817	0.232
	ApoC3	1.748	1.263	0.511	0.453
		0.911189	0.267282	0.121492	0.109343
		0.182238*	0.072895*	0.072895*	0.060746*
		0.947637	0.546714	0.388774	0.109343
	TG	0.534564	0.364476	0.206536	0.085044

[6749] 表60K.寡核苷酸的活性

[6750] 动物在第1天和第4天以10mpk皮下给药两次。在第2、4、7、14、21、28和39天抽取测试样品。

[6751]

	-2	4	7	14	21	28	39
WV-2141	1.49	0.67	0.37	0.56	0.80	0.79	0.75
	0.64	0.32	0.17	0.32		0.55	0.91
	1.21	0.76	0.60	0.87	1.11	1.13	1.24
	0.88	0.81	0.57	0.33	0.99	0.85	0.83
WV-3968	0.80	0.13	0.11	0.16	0.33	0.36	
	0.77	0.09	0.08	0.11	0.27	0.37	0.73
	2.00	0.32	0.13	0.11		0.26	0.79
	0.81	0.06	0.03	0.07	0.17	0.29	0.43
WV-3534	1.11	0.15	0.11	0.13	0.43	0.58	0.74
	1.08	0.14	0.11	0.11	0.38	0.45	0.66
	1.61	0.41	0.21	0.18	0.43	0.67	1.14
	0.00	0.25	0.18	0.15	0.48	0.78	1.11
	1.00	0.65	0.08	0.09	0.32	0.52	1.01

[6752] 表60L.

[6753] 浓度(Conc.)以nM,exp 10提供。

[6754]

浓度	1	0.522	0.045	-0.43	-0.90	-1.38	-1.86	-2.33	-2.81	-3.29	-3.77
WV-7540	0.133	0.158	0.269	0.395	0.559	0.688	0.726	0.693	0.720	0.774	0.637
	0.153	0.251	0.325	0.470	0.644	0.798	0.921	0.839	0.923	1.343	1.046
WV-8427	0.202	0.225	0.372	0.400	0.634	0.802	0.913	1.000	1.004	0.910	0.880
	0.168	0.258	0.354	0.543	0.714	0.923	0.972	0.982	1.038	1.596	1.252
WV-8429	0.140	0.150	0.255	0.276	0.455	0.609	0.788	1.011	0.948	0.968	1.307
	0.148	0.187	0.218	0.297	0.491	0.708	0.964	0.948	1.006	0.954	0.959
WV-8431	0.167	0.205	0.234	0.288	0.494	0.755	0.896	1.000	1.055	1.117	0.953
	0.209	0.234	0.275	0.338	0.504	0.713	0.913	1.078	0.972	1.023	0.914
WV-6439	0.206	0.172	0.217	0.232	0.521	0.740	0.909	0.993	1.052	0.948	0.952
	0.198	0.301	0.239	0.552	0.567	0.747	1.010	1.254	1.038	1.334	1.212
WV-6439	0.190	0.176	0.189	0.265	0.400	0.566	0.703	0.797	0.940	0.985	0.864
	0.209	0.217	0.226	0.226	0.398	0.635	0.915	1.040	1.025	1.142	1.019
WV-6431	0.209	0.283	0.185	0.227	0.415	0.668	0.728	0.850	1.053	0.899	0.927
	0.220	0.191	0.202	0.206	0.388	0.622	0.807	0.944	0.891	0.950	1.032
WV-6439	0.198	0.208	0.229	0.285	0.542	0.670	0.749	0.852	0.775	0.855	0.863
板对照	0.206	0.183	0.232	0.454	0.520	0.736	0.935	0.986	0.998	1.099	0.890

[6755] 表60M.寡核苷酸的活性

[6756] 单IV剂量数字是第15天时的APOC3 mRNA水平。在第8天,APOC3水平也降低了(数据未示出)。

[6757]

	PBS	WV-6544	WV-6558	WV-6559
1mpk	1.269	1.314	0.252	0.387
	1.144	0.529	0.085	0.302

[6758]

	0.865	0.554	0.077	0.219
	0.914	0.374	0.108	0.299
	0.808	0.416	0.206	0.402
		0.199	0.106	0.194
		0.25	0.189	0.257
		0.182	0.091	0.388
		0.102	0.064	0.232
3mpk		0.146	0.044	0.065
		0.066	0.058	0.088
		0.091	0.058	0.065
		0.067	0.061	0.067
		0.151	0.094	0.075
10mpk		0.099	0.103	0.09

[6759] 表60N.

[6760] hAPOC3 Tg(转基因)小鼠在第1天和第3天给药5mpk的寡核苷酸,并在第1、8、15、22、29、43、50、57和63天收集样品。示出了hAPOC3蛋白质相对于PBS的水平。

[6761]

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
	0.53	0.27	0.88	0.89	1.55	1.66	0.68	1.21	0.87	1.29
	1.23	1.49	1.42	1.19	1.13	1.19	1.12	0.96	1.31	1.09
	0.65	0.83	1.06	0.86	0.88	0.59	0.67	1.46	1.19	0.73
	1.26	0.98	1.15	1.94	1.21	1.23	1.99	0.82	1.26	1.36
PBS	1.34	1.42	0.50	0.12	0.24	0.33	0.54	0.54	0.38	0.53
	2.60	0.13	0.04	0.06	0.43	0.47	1.76	1.29	1.51	1.37
	2.18	0.12	0.10	0.52	0.68	1.46	1.88	0.71	1.51	1.78
	1.67	0.01	0.05	0.07	0.29	0.57	1.83	0.91	0.68	1.43
	1.14	0.01	0.03	0.03	0.26	0.56	1.05	1.23	0.88	0.70
WV-3968	1.11	0.02	0.02	0.03	0.19	0.55	0.81	1.27	1.56	1.30
	1.60	0.04	0.06	0.12	0.12	0.31	0.45	0.54	0.94	1.52
	0.40	0.04	0.06	0.08	0.14	0.16	0.45	0.23	0.68	1.04
	1.30	0.03	0.05	0.08	0.25	0.12	0.33	0.24	0.44	0.58
	1.33	0.04	0.05	0.13	0.34	0.09	0.43	0.34	0.73	1.56
WV-6003	1.11	0.04	0.06	0.00	0.15	0.09	0.31	0.19	0.70	0.87
	0.95	0.07	0.05	0.24	0.57	0.37	1.05	0.46	0.54	1.07
	0.14	0.03	0.04	0.04	0.17	0.09	0.35	0.39	0.27	0.42
	1.70	0.09	0.06	0.11	0.25	0.87	0.84	1.69	1.07	2.46
	0.29	0.02	0.04	0.08	0.27	0.34	0.61	0.47	0.29	0.97
WV-6555	0.75	0.05	0.09	0.19	0.67	0.77	0.94	0.79	0.85	1.18
	1.08	0.04	0.06	0.10	0.43	0.24	0.39	0.27	0.22	0.42
	0.72	0.04	0.04	0.07	0.18	0.13	0.44	0.26	0.29	0.35
	0.79	0.02	0.00	0.37	0.12	0.13	0.32	0.34	0.37	0.81
	2.78	0.25	0.20	0.36	0.49	1.05	1.13	0.87	0.48	1.67
WV-6757	0.81	0.08	0.06	0.07	0.44	0.42	0.96	0.53	0.68	1.01

[6762]

	0.88	0.04	0.03	0.02	0.05	0.51	0.96	1.28	1.88	1.90
	0.55	0.02	0.05	0.04	0.17	0.32	1.50	1.15	1.19	2.47
	0.71	0.02	0.03	0.04	0.08	0.82	0.82	1.46	1.54	1.49
	0.78	0.03	0.00	0.01	0.14	0.18	0.60	0.33	0.24	0.49
WV-6544	1.38	0.13	0.03	0.02	0.35	0.37	1.05	0.75	0.92	1.64
	0.94	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.22	0.06	0.16	0.56
	1.00	0.01	0.05	0.04	0.27	0.19	0.58	0.69	0.75	1.29
	0.59	0.03	0.03	0.02	0.04	0.04	0.23	0.11	0.13	0.16
	1.39	0.02	0.03	0.02	0.04	0.14	0.27	0.25	0.46	1.15
WV-6558	0.93	0.05	0.05	1.50	0.05	0.05	0.28	0.29	0.49	1.22
	0.70	0.02	0.04	0.06	0.05	0.08	0.25	0.28	0.51	1.33
	1.64	0.06	0.01	0.05	0.08	0.05	0.22	0.29	0.12	0.50
	1.06	0.01	0.00	0.04	0.03	0.04	0.24	0.00	0.02	0.01
	1.53	0.21	0.02	0.05	0.13	0.17	0.32	0.71	0.69	1.92
WV-6559	0.60	0.01	0.03	0.02	0.05	0.07	0.30	0.36	0.18	0.40

[6763] 表600.

[6764] hAPOC3 Tg(转基因)小鼠在第1天和第3天给药5mpk的寡核苷酸,并在第1、8、15、22、29、43、50、57和63天收集样品。示出了hAPOC3蛋白质相对于PBS的水平。

[6765]

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
	0.53	0.27	0.88	0.89	1.55	1.66	0.68	1.21	0.87	1.29
	1.23	1.49	1.42	1.19	1.13	1.19	1.12	0.96	1.31	1.09
	0.65	0.83	1.06	0.86	0.88	0.59	0.67	1.46	1.19	0.73
	1.26	0.98	1.15	1.94	1.21	1.23	1.99	0.82	1.26	1.36
PBS	1.34	1.42	0.50	0.12	0.24	0.33	0.54	0.54	0.38	0.53
	2.60	0.13	0.04	0.06	0.43	0.47	1.76	1.29	1.51	1.37
	2.18	0.12	0.10	0.52	0.68	1.46	1.88	0.71	1.51	1.78
	1.67	0.01	0.05	0.07	0.29	0.57	1.83	0.91	0.68	1.43
	1.14	0.01	0.03	0.03	0.26	0.56	1.05	1.23	0.88	0.70
WV-3968	1.11	0.02	0.02	0.03	0.19	0.55	0.81	1.27	1.56	1.30
	1.60	0.04	0.06	0.12	0.12	0.31	0.45	0.54	0.94	1.52
	0.40	0.04	0.06	0.08	0.14	0.16	0.45	0.23	0.68	1.04
	1.30	0.03	0.05	0.08	0.25	0.12	0.33	0.24	0.44	0.58
	1.33	0.04	0.05	0.13	0.34	0.09	0.43	0.34	0.73	1.56
WV-6003	1.11	0.04	0.06	0.00	0.15	0.09	0.31	0.19	0.70	0.87
	0.95	0.07	0.05	0.24	0.57	0.37	1.05	0.46	0.54	1.07
	0.14	0.03	0.04	0.04	0.17	0.09	0.35	0.39	0.27	0.42
	1.70	0.09	0.06	0.11	0.25	0.87	0.84	1.69	1.07	2.46
	0.29	0.02	0.04	0.08	0.27	0.34	0.61	0.47	0.29	0.97
WV-6555	0.75	0.05	0.09	0.19	0.67	0.77	0.94	0.79	0.85	1.18
	1.08	0.04	0.06	0.10	0.43	0.24	0.39	0.27	0.22	0.42
	0.72	0.04	0.04	0.07	0.18	0.13	0.44	0.26	0.29	0.35
WV-6757	0.79	0.02	0.00	0.37	0.12	0.13	0.32	0.34	0.37	0.81

[6766]

	2.78	0.25	0.20	0.36	0.49	1.05	1.13	0.87	0.48	1.67
	0.81	0.08	0.06	0.07	0.44	0.42	0.96	0.53	0.68	1.01
	0.88	0.04	0.03	0.02	0.05	0.51	0.96	1.28	1.88	1.90
	0.55	0.02	0.05	0.04	0.17	0.32	1.50	1.15	1.19	2.47
	0.71	0.02	0.03	0.04	0.08	0.82	0.82	1.46	1.54	1.49
	0.78	0.03	0.00	0.01	0.14	0.18	0.60	0.33	0.24	0.49
WV-6544	1.38	0.13	0.03	0.02	0.35	0.37	1.05	0.75	0.92	1.64
	0.94	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.22	0.06	0.16	0.56
	1.00	0.01	0.05	0.04	0.27	0.19	0.58	0.69	0.75	1.29
	0.59	0.03	0.03	0.02	0.04	0.04	0.23	0.11	0.13	0.16
	1.39	0.02	0.03	0.02	0.04	0.14	0.27	0.25	0.46	1.15
WV-6558	0.93	0.05	0.05	1.50	0.05	0.05	0.28	0.29	0.49	1.22
	0.70	0.02	0.04	0.06	0.05	0.08	0.25	0.28	0.51	1.33
	1.64	0.06	0.01	0.05	0.08	0.05	0.22	0.29	0.12	0.50
	1.06	0.01	0.00	0.04	0.03	0.04	0.24	0.00	0.02	0.01
	1.53	0.21	0.02	0.05	0.13	0.17	0.32	0.71	0.69	1.92
WV-6559	0.60	0.01	0.03	0.02	0.05	0.07	0.30	0.36	0.18	0.40

[6767] 表60P,部分I.寡核苷酸

[6768] 还制备了若干种寡核苷酸,其靶向不同基因因子XI(FXI)的小鼠同源物,并包含附加的组分,所述组分使作为GalNAc或PFE配体的三天线、双天线或单天线配体。

[6769]

寡核苷酸	序列	裸序列	立体化学
WV-7297	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7298	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7299	Mod040L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7300	Mod041L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-5287	Mod034L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX

[6770] 此表中的各种组分(例如,*、Mod038等)与表1A中的那些组分相同。所有这些寡核苷酸都是单链的,尽管所述序列被分成多行用于格式化。

[6771] 表60P,部分II.寡核苷酸的活性。

[6772] 将表60P部分I中列出的寡核苷酸以0.3、1或3mpK QDx3施用于小鼠。下面的数字表

示mFXI/mHPRT1 mRNA相对于3mpk的对照的水平。还以0.3和1mpk向小鼠施用寡核苷酸(数据未示出)。

[6773]

mFXI寡核苷酸	配体	mFX1/mHPRT1
WV-3969	Tri-GalNAc	23
WV-5287	Tri-PFE配体	22
WV-7299	Bis-GalNAc	22
WV-7300	Bis-PFE配体	20
WV-7297	Mono-GalNAc	74
WV-7298	Mono-PFE配体	43

[6774] 如表61至73所示,构建并测试了各种寡核苷酸介导(包括在体外)PNPLA3敲低的能力。不希望受任何理论的束缚,本公开表明表61至73中的至少一些寡核苷酸可能能够介导通过RISC介导的ssRNAi机制的敲低。此外,这些表中的一些寡核苷酸具有杂交格式。此外,本文所述的至少一些寡核苷酸能够以等位基因特异性方式介导PNPLA3的敲低。

[6775] 表61.表61示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外功效。测试的寡核苷酸是:WV-4054和WV-4098。在纯合野生型(PNPLA3中的I/I aa)的Hep3B(I/I)细胞中以及在纯合突变型(PNPLA3中的M/M aa)的Huh7细胞中测试寡核苷酸。WV-4054在Huh7细胞中的IC50为0.239nM;并且WV-4098在Huh7细胞中的IC50为0.158nM。寡核苷酸WV-4054和WV-4098的长度不同,但都能够介导PNPLA3的等位基因特异性敲低。WV-4098通过RNA干扰机制介导敲低的能力得到了以下发现的支持:AGO-2的CRISPR敲除(RNA干扰所必需)阻止WV-4098敲低基因表达的能力,而AGO-1、AGO-3和AGO-4的敲除(RNA干扰不需要)不会(数据未示出)。

[6776] 表61A.寡核苷酸的活性。

[6777]

浓度(exp 10) (nM)	WV-4054-Hep3b		WV-4054-Huh7	
0.796	1.226	1.121	0.280	0.449
0.495	0.910	1.010	0.478	0.402
0.194	1.068	1.024	0.419	0.367
-0.107	0.843	1.160	0.405	0.449
-0.408	0.976	0.942	0.422	0.584
-0.709	0.798	0.917	0.750	0.601
-1.010	0.832	1.038	0.798	0.755
-1.612	1.053	0.923	0.969	0.792
-2.214	0.956	0.929	0.809	0.798

[6778] 表62.表62示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(阳性对照)、WV-3380(阳性对照)、WV-4018、WV-4019、WV-4020、WV-4021、WV-4022、WV-4023、WV-4024和WV-4025,各自在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh)细胞中进行测试。使用Lipofectamine® 2000转染试剂(ThermoFisher,Grand Island,NY)递送用于PNPLA3测定的寡核苷酸。在此表和其他表中,在2、8.25和33nM的浓度下测试寡核苷酸。

[6779] 表62.寡核苷酸的活性。

[6780]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4018-Hep	61.1	47.0		94.0	72.7	65.5
WV-4018-Huh	43.4	46.9	61.8	51.6	63.6	66.7
WV-4019-Hep	75.3	88.3	117.3	119.7	84.7	79.6
WV-4019-Huh	67.7	68.1	77.7	77.2	67.7	74.0
WV-4020-Hep	74.7	68.8	87.1	92.7	52.1	59.5
WV-4020-Huh	70.0	81.6	71.0	91.2	54.6	77.2
WV-4021-Hep	64.6	81.2	76.8	85.9	45.4	56.6
WV-4021-Huh	68.6	64.0	69.1	69.6	64.0	68.1
WV-4022-Hep	66.0	75.3		97.3	56.3	62.9
WV-4022-Huh	49.5	62.7	63.6	58.9	58.1	77.2
WV-4023-Hep	62.9	90.8	76.3	79.6	46.7	47.6

[6781]

WV-4023-Huh	70.5	66.7	71.5	75.1	64.0	67.7
WV-4024-Hep	74.7	77.4	99.3	100.7	54.7	75.8
WV-4024-Huh	70.0	63.1	104.0	91.2	79.9	88.7
WV-4025-Hep	61.1	65.5	65.5		83.5	55.1
WV-4025-Huh	58.9	71.5	69.1	66.3	79.9	63.6

[6782] 表63.表63示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(阳性对照)、WV-3380(阳性对照)、WV-4026、WV-4027、WV-4028、WV-4029、WV-4030、WV-4031、WV-4032和WV-4033,各自在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh)细胞中进行测试。

[6783] 表63.寡核苷酸的活性。

[6784]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4026-Hep		104.2	115.7	105.7	103.5	86.5
WV-4026-Huh	74.0	76.1	84.5	70.5	71.5	68.1
WV-4027-Hep	64.6	76.3	71.2	77.4	39.0	51.1
WV-4027-Huh	69.1	75.1	55.7	69.1	60.1	61.4
WV-4028-Hep	79.0	71.2	102.8	107.2	70.2	53.6
WV-4028-Huh	74.0	70.0	64.5	65.4	83.9	76.7
WV-4029-Hep	79.6	87.7	81.8	100.0	57.8	79.6
WV-4029-Huh		74.0	74.6	79.4	116.2	102.6
WV-4030-Hep		85.9	93.3	105.0	68.8	80.1
WV-4030-Huh	51.6	67.7	75.1	69.1	71.5	
WV-4031-Hep	85.9	101.4	104.2	122.3	51.1	56.3
WV-4031-Huh	73.5	72.0	100.4	91.2	95.7	95.0
WV-4032-Hep	78.5	73.7		121.4	51.8	62.0
WV-4032-Huh	81.0	82.2	100.4	105.4	107.7	124.5
WV-4033-Hep	84.1	85.3	100.0		83.5	83.5
WV-4033-Huh	52.4	38.9	57.3	59.7	107.7	81.0

[6785] 表64.表64示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(阳性对照)、WV-3380(阳性对照)、WV-4034、WV-4035、WV-4036、WV-4037、WV-4038、WV-4039、WV-4040、WV-4041,各自在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh)细胞中进行测试。

[6786] 表64.寡核苷酸的活性。

[6787]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4034-Hep	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
WV-4034-Huh	73.0	76.7	91.2	78.8	101.1	119.4
WV-4035-Hep	81.8	77.4	92.7	104.2	57.8	84.7
WV-4035-Huh	75.1	81.6	82.2	63.1	101.1	115.4
WV-4036-Hep	76.3	77.4	82.9	77.4	49.7	54.0
WV-4036-Huh	74.6	75.1	72.5	67.2	75.6	87.4
WV-4037-Hep	79.6	68.3	75.8	97.3	80.7	72.7
WV-4037-Huh	69.6	82.7	76.7	87.4	94.4	81.0
WV-4038-Hep	64.2	71.2	74.2	97.9	83.5	83.5
WV-4038-Huh	69.1	85.1	78.3	67.2	86.8	69.6
WV-4039-Hep	69.3	70.2	46.0	77.9	48.6	45.7
WV-4039-Huh	63.1	79.9	64.0	58.9	61.0	50.6
WV-4040-Hep	74.2	67.8	92.7	75.8	50.0	59.9
WV-4040-Huh	88.0	70.0	73.5	78.3	71.0	66.3
WV-4041-Hep	77.4	75.8	82.9	95.9	61.1	60.7
WV-4041-Huh	99.1	93.7	83.9	82.7	67.2	61.0

[6788] 表65.表65示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-3380(阳性对照)、WV-2477(阳性对照)、WV-4042、WV-4043、WV-4044、WV-4045、WV-4046、WV-4047、WV-4048和WV-4049,各自在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh)细胞中进行测试。

[6789] 表65.寡核苷酸的活性。

[6790]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4042-Hep	63.8	67.5	86.6	72.8	49.0	49.4
WV-4042-Huh		66.2		48.4	25.4	28.2
WV-4043-Hep	64.3	60.8	83.6	68.4	52.9	41.8
WV-4043-Huh	48.4	64.8	48.4	56.8	47.1	52.6
WV-4044-Hep	70.8	66.5	83.0	73.3	20.6	33.7

[6791]

WV-4044-Huh	86.7	109.0	72.9	81.4	38.5	33.3
WV-4045-Hep	86.0	80.2	100.8	103.0	44.8	42.1
WV-4045-Huh	81.4	79.2	80.9	76.5	45.2	62.6
WV-4046-Hep	117.4	96.7	92.1	82.5	24.9	22.9
WV-4046-Huh	83.7	73.9	71.9	56.4	44.6	41.9
WV-4047-Hep	86.0	76.4	98.8	111.1	53.3	51.8
WV-4047-Huh	63.5	94.2	78.7	71.9	56.0	38.0
WV-4048-Hep	79.1	70.3	95.4	98.8	37.4	27.2
WV-4048-Huh	93.6	76.5	81.4	81.4	46.5	44.9
WV-4049-Hep		107.3	107.3	111.9	36.1	55.9
WV-4049-Huh	87.3	98.2	88.5	89.7	62.6	62.2

[6792] 表66.表66示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(阳性对照)、WV-3380(阳性对照)、WV-4050、WV-4051、WV-4052、WV-4053、WV-4054、WV-4055、WV-4056、WV-4057,各自在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh)细胞中进行测试。

[6793] 表66.寡核苷酸的活性。

[6794]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4050-Hep	71.8	75.9	98.8	75.9	54.8	55.2
WV-4050-Huh	69.0	80.9	63.0	57.6	46.8	57.6
WV-4051-Hep	73.8	80.8	92.8	69.4	40.4	59.1
WV-4051-Huh	67.1	74.9	54.9	58.8	47.4	37.5
WV-4052-Hep	79.1	77.0	113.4	97.4	51.5	44.8
WV-4052-Huh	67.1	67.1	84.9	80.3	75.5	52.6
WV-4053-Hep	89.0	69.8	100.0		63.4	57.1
WV-4053-Huh	56.0	64.3	76.0	68.0	84.3	59.2
WV-4054-Hep	100.0	100.0	100.0	100.0	106.6	111.9
WV-4054-Huh	30.6	31.7		38.8	53.0	47.8
WV-4055-Hep	92.1	105.8	100.0		58.7	72.3
WV-4055-Huh	69.9	80.9	95.5	81.4	77.6	71.9
WV-4056-Hep	86.6	81.3		116.6	54.0	65.6
WV-4056-Huh	84.9		78.7	101.0	62.2	76.5
WV-4057-Hep	105.8	95.4	110.3	105.1	46.1	50.8
WV-4057-Huh	87.9	79.8	107.5	92.3	72.9	50.5

[6795] 表67.表67示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(阳性对照)、WV-3380((阳性对照)、WV-4058、WV-4059、WV-4060、WV-4061、WV-4062、WV-4063、WV-4064和WV-4065。寡核苷酸在Hep3B(Hep)和Huh7(Huh-7或Huh或P-Huh7或P-Huh-7)细胞中进行测试。

[6796] 表67.寡核苷酸的活性。

[6797]

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
对照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4058-Hep	67.0	78.0	73.3	62.5	67.0	56.3
WV-4058-Huh	73.9	79.8	86.7	70.9	55.6	59.6
WV-4059-Hep	64.7	70.3	74.8	53.7	74.3	63.4
WV-4059-Huh	74.4	63.0	65.7	74.4	44.3	43.9
WV-4060-Hep	80.8	68.9		107.3	43.0	63.4
WV-4060-Huh	77.6	39.9	72.9	66.2	66.6	79.2
WV-4061-Hep	115.8	93.4		108.8	57.5	66.1
WV-4061-Huh	70.9	60.0	87.9	68.0	61.7	70.4
WV-4062-Hep	97.4	91.5	111.9		78.0	59.5
WV-4062-Huh		81.4	94.2	83.2	101.7	82.6
WV-4063-Hep	86.6	82.5	98.1	119.9	47.0	54.0
WV-4063-Huh		79.2	76.5	77.6	58.8	75.5
WV-4064-Hep	72.8	83.6	111.1	91.5	61.2	56.3
WV-4064-Huh	71.4	59.2	53.4	52.6	50.1	66.2
WV-4065-Hep	109.6	107.3	87.2	101.5	33.7	68.4
WV-4065-Huh	92.3	86.1	89.1	97.5	67.1	76.0

[6798] 表68.表68示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能。测试的寡核苷酸是：WV-4098、WV-7462、WV-7464、WV-7467和WV-7469。

[6799] 表68.寡核苷酸的活性。

[6800] 提供了寡核苷酸的浓度(Conc.)。还提供了所使用的细胞和所使用的寡核苷酸。数字表示PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1)，其中100将表示100％mRNA水平(无敲低)，并且0将表示0％mRNA水平(或100％敲低)。示出了来自重复实验的数据。

[6801] 部分1.在Hep3B细胞中的活性。

[6802]

浓度	WV-4098		WV-7462		WV-7464	
0.006	97.9	94.5	112.3	100.9	106.4	107.3
0.025	134.1	100.9	96.2	87.9	155.5	99.2
0.01	99.5	97.9	92.5	95.0	108.9	109.4
0.4	84.4	94.2	74.2	90.5	96.5	105.6
1.6	88.3	84.4	99.6	82.4	80.8	97.0
6.25	131.4	137.0	120.3	142.1	81.2	121.1

[6803]

浓度	WV-7467		WV-7469	
0.006	103.9	105.9	93.9	100.7
0.025	99.9	108.8	97.4	84.9
0.01	91.0	106.0	90.8	107.1
0.4	100.5	100.1	75.8	81.1
1.6	83.8	82.0	76.0	72.5
6.25	100.0	100.3	77.0	82.8

[6804] 部分2.在Huh7(P-Huh7)细胞中的活性。

[6805]

浓度	WV-4098		WV-7462		WV-7464	
0.006	105.8	115.7	129.8	116.1	110.5	131.0
0.025	102.1	105.0	110.0	94.3	116.6	127.3
0.01	77.2	95.8	93.3	72.8	79.1	104.5
0.4	83.8	65.4	66.2	66.4	93.8	54.2
1.6	40.8	54.7	50.9	46.1	58.1	45.0
6.25	43.0	34.2	49.8	32.9	48.9	34.3

[6806]

浓度	WV-7467		WV-7469	
0.006	109.2	129.2	86.0	87.3
0.025	99.9	107.2	90.5	102.1
0.01	73.3	63.7	72.0	65.6
0.4	88.0	66.7	54.0	46.2
1.6	49.1	33.4	41.2	28.6
6.25	48.5	38.8	32.0	28.5

[6807] 表69.表69A和B示出了靶向PNPLA3的不同单链RNAi剂的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:表69A,WV-4098、WV-4075、WV-7465、WV-7466和WV-7468;以及表69B,WV-3380、WV-4098和WV-7469。

[6808] 表69A.寡核苷酸的活性。

[6809] 提供了寡核苷酸的浓度(Conc.)。还提供了所使用的细胞和所使用的寡核苷酸。数字表示PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1),其中100将表示100%mRNA水平(无敲低),并且0将表示0%mRNA水平(或100%敲低)。示出了来自重复实验的数据。

[6810] 部分1.在Hep3B细胞中的活性。

[6811]

浓度	WV-4098		WV-4075		WV-7463	
0.006	97.9	94.5	77.4	80.1	90.8	106.9
0.025	134.1	100.9	91.1	109.1	119.9	97.2
0.01	99.5	97.9	85.3	86.6	106.7	90.9
0.4	84.4	94.2	83.1	95.8	79.4	86.3
1.6	88.3	84.4	110.5	112.5	127.0	112.5
6.25	131.4	137.0	115.8	135.8	148.7	164.1

[6812]

浓度	WV-7465		WV-7466		WV-7468	
0.006	101.1	102.2	124.3	98.9	97.9	97.0
0.025	118.5	116.3	140.4	121.2	118.1	112.1
0.01	102.0	110.0	126.4	113.2	100.2	88.8
0.4	131.3	132.4	112.0	139.2	92.7	96.6
1.6	108.2	95.5	102.5	98.1	83.9	97.7
6.25	98.1	107.2	126.6	128.5	120.7	134.7

[6813] 部分2.在Huh7细胞中的活性。

[6814]

浓度	WV-4098		WV-4075		WV-7463	
0.006	105.8	115.7	111.3	119.4	116.9	131.9
0.025	102.1	105.0	101.8	95.8	116.9	119.4
0.01	77.2	95.8	96.5	94.1	95.3	77.9
0.4	83.8	65.4	85.9	81.0	62.6	50.7
1.6	40.8	54.7	58.6	67.8	50.1	45.6
6.25	43.0	34.2	70.8	57.7	60.0	67.1

[6815]

浓度	WV-7465		WV-7466		WV-7468	
0.006	119.6	126.5	100.1	124.8	69.3	95.2
0.025	114.8	111.8	95.0	106.6	69.8	84.9
0.01	104.9	101.4	50.1	61.3	54.2	48.5
0.4	84.5	64.3	64.1	43.3	55.5	38.1
1.6	55.3	55.2	40.2	35.3	37.4	33.5
6.25	79.4	57.3	50.2	46.5	60.3	41.4

[6816]

[6817] 表69B.寡核苷酸的活性。

[6818] 提供了寡核苷酸的浓度(Conc.)。还提供了所使用的细胞和所使用的寡核苷酸。数字表示PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1),其中100将表示100%mRNA水平(无敲低),并且0将表示0%mRNA水平(或100%敲低)。示出了来自重复实验的数据。

[6819]

浓度	Hep3B-WV3380		Huh7-WV-3380	
0.006	83.9	88.2	87.5	101.8
0.025	92.3	88.7	90.1	105.4
0.01	75.3	70.6	75.5	
0.4	40.2	49.4	79.1	69.3
1.6	22.6	20.8	52.2	52.2
6.25	5.3	4.4	18.6	15.5

[6820]

浓度	Hep3B-WV-4098		Huh7-WV-4098	
0.006	97.9	94.5	105.8	115.7
0.025	134.1	100.9	102.1	105.0
0.01	99.5	97.9	77.2	95.8
0.4	84.4	94.2	83.8	65.4
1.6	88.3	84.4	40.8	54.7
6.25	131.4	137.0	43.0	34.2

[6821]

浓度	Hep3B-WV-7469		Huh-WV-7469	
0.006	93.9	100.7	86.0	87.3
0.025	97.4	84.9	90.5	102.1
0.01	90.8	107.1	72.0	65.6
0.4	75.8	81.1	54.0	46.2
1.6	76.0	72.5	41.2	28.6
6.25	77.0	82.8	32.0	28.5

[6822] 表69C示出了大鼠肝匀浆稳定性测定(24小时)。测试的寡核苷酸是:WV-4098、WV-7463、WV-7462、WV-7316、WV-4075、WV-7469、WV-7464、WV-7468、WV-7467、WV-7466、WV-7465。

[6823] 表69C.寡核苷酸的稳定性。

[6824] 数字表示用大鼠肝匀浆处理24小时后剩余的全长寡核苷酸的百分比。100将表示剩余的全长寡核苷酸的100％;0将表示剩余的全长寡核苷酸的0％。不同的寡核苷酸具有不同数目的立体控制的硫代磷酸酯核苷酸间键联。示出了来自重复实验的数据。

[6825]

WV-4075			WV-4098			WV-7316		
23.5	23.5	24.3	19.2	18.3	17.4	16.8	18.7	18.3

[6826]

WV-7462			WV-7463			WV-7464		
21.1	20.7	21.4	15.0	16.2	15.4	45.7	43.6	45.8
WV-7465			WV-7466			WV-7467		
85.6	86.1	87.6	65.2	69.6	69.8	54.7	57.1	56.0

[6827]

WV-7468			WV-7469		
55.7	55.6	50.0	43.0	45.0	41.8

[6828] 表70.表70示出了不同单链RNAi剂的IC50。测试的寡核苷酸是:Huh7和Hep3B细胞中的WV-2477、WV-4054和WV-3387。WV-2477在两种细胞中均未显著敲低PNPLA3。WV-4054具有与一对SNP rs738408 T和rs738409G互补的序列,并且能够介导针对包含这两个SNP的细胞(Huh7)的等位基因特异性RNA干扰。此寡核苷酸在不包含这些SNP而是具有rs738408C和rs738409C的不同细胞(Hep3B)中在测试浓度下不会介导显著的RNAi干扰。此外,单链RNAi剂WV-4098在测试浓度下还能够敲低互补序列(在Huh7细胞中具有SNP rs738408T和rs738409G),但不能敲低非互补序列(在Hep3B细胞中具有SNP rs738408C和rs738409C)。

[6829] 表70.寡核苷酸的IC50。

[6830]

测试的寡核苷酸-细胞	**IC50 (nM)**	**95% CI**
WV-4054-Hep3b	NA	---
WV-4054-Huh7	0.239	0.15 至 0.38

[6831]

WV-4098-Hep3b	NA	----
WV-4098-Huh7	0.158	0.10 至 0.22

[6832] 表71.表71A至71D示出了立体控制的(例如手性控制的)寡核苷酸(例如单链RNAi剂)的格式的非限制性实例。

[6833] 表72.表72示出了ssRNAi WV-4054在原代食蟹猴肝细胞中的体外效能。

[6834] 表74.表74示出了在Hep3B 24小时测定中,反义寡核苷酸在RNA酶H介导的PNPLA3的敲低中的功效。测试的寡核苷酸是:WV-1868(阴性对照)、WV-3367、WV-3368、WV-3369、WV-3370、WV-3371、WV-3372、WV-3373、WV-3374、WV-3375、WV-3376、WV-3377、WV-3378、WV-3379和WV-3380。WV-1868是一种反义寡核苷酸(通过RNA酶H介导的敲低操作),而其他测试的寡核苷酸是RNAi剂。使用的细胞是PCH细胞。

[6835] 表73.表73示出了PNPLA3 ssRNAi剂WV-7467、WV-7469、WV-7466和WV-7468以及ASO WV-6825的结构。

[6836] 如表74至90所示,构建并测试了各种寡核苷酸介导(包括在体外)PNPLA3敲低的能力。不希望受任何理论的束缚,本公开表明表74至90中的至少一些寡核苷酸可能能够介导通过RNA酶H介导的机制的敲低。此外,这些表中的一些寡核苷酸具有杂交格式。

[6837] 表74.表74示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-1868和WV-3367至WV-3380。使用的细胞是Hep3B细胞。

[6838] 表74.寡核苷酸的活性。

[6839]

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
对照	.96	1.08	1.13
WV-1868	1.18	1.06	.85
WV-3367	1.07	1.04	.77

[6840]

WV-3368	1.17	.96	.58
WV-3369	1.12	.98	1.03
WV-3370	1.23	.88	.67
WV-3371	1.24	1.19	.65
WV-3372	1.08	1.17	1.05
WV-3373	1.22	1.14	1.15
WV-3374	1.19	.99	.76
WV-3375	1.14	1.0	.63
WV-3376	1.14	.72	.39
WV-3377	.92	.52	.12
WV-3378	1.07	.48	.15
WV-3379	1.18	.45	.16
WV-3380	.31	.12	.06

[6841] 表75.表75示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-1868和WV-3381至WV-3394。

[6842] 表75.寡核苷酸的活性。

[6843]

Wave ID	2.0nM	8.2nM	33nM
对照	.95	1.07	1.12
WV-1868	1.18	1.07	.85
WV-3381	.48	.11	.18
WV-3382	.99	.33	.18
WV-3383	1.02	.55	.31
WV-3384	1.16	.42	.13
WV-3385	1.03	.42	.18
WV-3386	.57	.22	.23
WV-3387	.23	.08	.11
WV-3388	1.08	.95	1.03
WV-3389	1.07	1.15	.79
WV-3390	.63	.25	.05
WV-3391	.46	.18	.14
WV-3392	.42	.13	.08
WV-3393	.33	.11	.05
WV-3394	.46	.20	.10

[6844] 表76.表76A和B示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:表76A,WV-

1868和WV-3395至WV-3408;表76B,WV-1868和WV-3409至WV-3422。

[6845] 表76A.寡核苷酸的活性。

[6846]

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM

[6847]

对照	.96	1.07	1.12
WV-1868	1.18	1.06	.85
WV-3395	.33	.28	.33
WV-3396	1.02	.51	.23
WV-3397	.83	.37	.14
WV-3398	1.07	.22	.06
WV-3399	.4	.22	.26
WV-3400	.87	.52	.18
WV-3401	1.09	.43	.12
WV-3402	.37	.12	.06
WV-3403	1.2	1.08	.92
WV-3404	.29	.15	.25
WV-3405	.86	.33	.21
WV-3406	1.18	1.26	1.14
WV-3407	.95	.56	.23
WV-3408	.31	.15	.21

[6848] 表76B.寡核苷酸的活性。

[6849]

Wave ID	2.0nM	8.2nM	33nM
对照	.96	1.07	1.12
WV-1868	1.17	1.06	.85
WV-3409	.6	.31	.45
WV-3410	.89	.23	.19
WV-3411	.63	.12	.07
WV-3412	.87	.34	.08
WV-3413	.85	.31	.05
WV-3414	1.07	.75	.32
WV-3415	1.02	.25	.44
WV-3416	.55	.28	.25
WV-3417	.68	.23	.31
WV-3418	.55	.15	.28
WV-3419	.81	.63	.38
WV-3420	1.12	.87	.27
WV-3421	.48	.17	.23
WV-3422	1.01	.6	.38

[6850] 表77.表77示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-1868和WV-3423至WV-3436。

[6851] 表77.寡核苷酸的活性。

[6852]

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
对照	1.05	1.15	1.03
WV-1868	1.07	1.07	1.03
WV-3423	.62	.42	.3

[6853]

WV-3424	.69	.4	.2
WV-3425	1.02	.68	.35
WV-3426	.92	.46	.37
WV-3427	.87	.74	.6
WV-3428	1.08	.88	.97
WV-3429	1.02	.6	.37
WV-3430	1.13	.94	.48
WV-3431	.63	.38	.23
WV-3432	.97	.63	.31
WV-3433	.63	.26	.18
WV-3434	.81	.31	.2
WV-3435	.58	.33	.28
WV-3436	.93	.71	.5

[6854] 表78.表78示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-1868和WV-3437至WV-3450。

[6855] 表78.寡核苷酸的活性。

[6856]

Wave ID	2.0nM	8.2nM	33nM
对照	1.05	1.15	1.03
WV-1868	1.06	1.06	1.03
WV-3437	1.06	.54	.22
WV-3438	.93	.85	1
WV-3439	1.01	.75	.56
WV-3440	1.04	1.03	.67
WV-3441	1.16	.8	.38
WV-3442	1.03	.57	.29
WV-3443	.45	.25	.2
WV-3444	.65	.38	.23
WV-3445	1.18	.78	.42
WV-3446	.8	.45	.25
WV-3447	.86	.59	.25
WV-3448	.81	.52	.22
WV-3449	.74	.43	.2
WV-3450	.96	.95	.92

[6857] 表79.表79示出了在Hep3B 24小时测定中,反义寡核苷酸在RNA酶H介导的PNPLA3的敲低中的功效。测试的寡核苷酸是:WV-1868(对照)、WV-3451、WV-3452、WV-3453、WV-3454、WV-3455、WV-3456、WV-3457、WV-3458、WV-3459、WV-3460、WV-3461和WV-3462。WV-1868是一种反义寡核苷酸(通过RNA酶H介导的敲低操作),而其他测试的寡核苷酸是RNAi剂。

[6858] 表79.寡核苷酸的活性。

[6859]

Wave ID	2.0nM	8.2nM	33nM
对照	1.05	1.15	1.04
WV-1868	1.06	1.06	1.02
WV-3451	.97	.55	.24
WV-3452	1.01	.52	.18
WV-3453	.43	.19	.19
WV-3454	.51	.22	.1
WV-3455	.62	.35	.18
WV-3456	.78	.52	.22
WV-3457	.74	.37	.11
WV-3458	.64	.28	.22
WV-3459	1.15	1.09	.9
WV-3460	.77	.4	.43
WV-3461	1.13	.54	.23
WV-3462	.93	.42	.2

[6860] 表81.表81示出了靶向PNPLA3的不同寡核苷酸的体外效能和IC_{50}。测试的寡核苷酸是:WV-2477(其通过RNA干扰介导的机制来敲低靶标)和WV-3387(其通过RNA酶H介导的敲低来敲低靶标)。

[6861] 表81.寡核苷酸的活性。

[6862]

浓度(nM) (exp 10)	WV-2477-Hep 3b		WV-2447-Hu h7		WV-3387-Hep 3b		WV-3387-Hu h7	
0.796	1.031		1.029	0.928	0.148	0.095	0.154	0.186
0.495		0.982		0.884	0.143	0.092	0.163	0.218
0.194	1.144	0.989	1.103	0.994	0.221	0.162	0.183	
-0.107	1.068	1.201	1.259	1.008	0.273	0.254	0.321	0.361
-0.408	1.193	1.075	0.947	1.111	0.350	0.385	0.515	0.490
-0.709	1.113	1.003		0.974	0.560	0.534	0.537	0.708
-1.010	1.193	1.010	0.866	0.902	0.644	0.704	0.652	0.974
-1.612		0.989	1.044	1.051	0.861	0.820	1.029	0.825
-2.214	1.185	0.976	0.954	1.051	0.929	0.956	0.947	0.866

[6863]

	IC50 (nM)	**95% CI**
WV-2477-Hep3b	NA	---
WV-2477-Huh7	NA	---
WV-3387-Hep3b	0.205	0.16 至 0.254
WV-3387-Huh7	0.311	0.186 至 0.602

[6864] 表82.表82示出了在Hep3B测定中,反义寡核苷酸在RNA酶H介导的PNPLA3的敲低中的功效。测试的寡核苷酸是:WV-3380(阴性对照)、WV-3387、WV-3391、WV-3393、WV-3402、WV-3411、WV-3416、WV-3443和WV-3454。

[6865] 表82.寡核苷酸的活性。

[6866]

Wave ID	IC50(nM)

WV-3380	4.28
WV-3387	1.29
WV-3391	2.31
WV-3393	2.21
WV-3402	1.55
WV-3411	5.32
WV-3416	4.68
WV-3443	1.22
WV-3454	3.39

[6867] 表83.表83示出了Huh7细胞中PNPLA3的ASO的IC50。测试的寡核苷酸是:WV-3380、WV-3387、WV-3391、WV-3393、WV-3402、WV-3411、WV-3416、WV-3443和WV-3454。

[6868] 表83.寡核苷酸的活性。

[6869]

Wave ID	HEP3B IC50(nM)	Huh7IC50(nM)
WV-3380	4.28	3.86
WV-3387	1.29	1.91
WV-3391	2.31	2.96
WV-3393	2.21	5.5
WV-3402	1.55	2.85
WV-3411	5.32	8.27
WV-3416	4.68	9.0
WV-3443	1.22	2.55
WV-3454	3.39	4.30

[6870] 表84.表84示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-3380、WV-3393、WV-3402、WV-3421、WV-3390、WV-3399、WV-3404、WV-3443、WV-3391、WV-3394、WV-3408、WV-3387和WV-3381。

[6871] 表84.寡核苷酸的IC50。

[6872]

Wave ID	IC 50nM
WV-3380	1.5
WV-3393	1.1
WV-3402	1.7
WV-3421	1.4
WV-3399	0.77
WV-3404	1.6
WV-3443	1.6
WV-3391	0.65
WV-3394	1.4
WV-3408	0.92
WV-3387	1.2
WV-3381	1.4

[6873] 表85.表85示出了PNPLA3的ASO的IC50。测试的寡核苷酸是:WV-3380、WV-3381、WV-3387、WV-3391、WV-3393、WV-3394、WV-3399、WV-3402、WV-3404、WV-3408、WV-3421和WV-3443。

[6874] 表85.寡核苷酸的IC50。

[6875] 寡核苷酸具有各种序列,并且位于PNPLA3的编码区段(CDS)或3′非翻译区(3′UTR)中。

[6876]

Wave ID	IC 50nM	位置
WV-3380	1.5	CDS
WV-3393	1.1	CDS
WV-3402	1.7	CDS
WV-3421	1.4	3′UTR
WV-3399	0.77	3′UTR
WV-3404	1.6	3′UTR
WV-3443	1.6	3′UTR
WV-3391	0.65	3′UTR
WV-3394	1.4	3′UTR
WV-3408	0.92	3′UTR
WV-3387	1.2	3′UTR
WV-3381	1.4	3′UTR

[6877] 表86.表86示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-3421、WV-3393、WV-3380和WV-3402。在表86和87所示的数据中,在食蟹猴细胞中测试具有人序列的寡核苷酸。椭圆表示错配,其中寡核苷酸序列与人序列匹配,但与食蟹猴序列具有错配。

[6878] 表86.寡核苷酸的活性。

[6879] 数字表示相对的PNPLA3mRNA水平(PNPLA3/GAPDH)。1.0将表示100%mRNA水平或0%敲低;并且0.0将表示0.0%mRNA水平或100%敲低。数字是近似值,并且未包括误差线。对食蟹猴细胞进行体外处理。

[6880]

寡核苷酸	0nM	0.01nM	1nM	8nM	25nM
WV-3421	.99	.78	.52	.18	.12
WV-3380	1.01	1.12	.99	.55	.29
WV-3393	.99	1.02	.94	.48	.37
WV-3402	.96	1.01	.82	.56	.39

[6881] 表87.表87示出了PNPLA3的ASO的体外效能。测试的寡核苷酸是:WV-3404、WV-3399、WV-3443和WV-3421。

[6882] 表87.寡核苷酸的活性。

[6883] 数字表示相对的PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/GAPDH)。1.0将表示100%mRNA水平或0%敲低;并且0.0将表示0.0%mRNA水平或100%敲低。数字是近似值,并且未包括误差线。对食蟹猴细胞进行体外处理。

[6884]

寡核苷酸	0nM	0.01nM	1nM	8nM	25nM

WV-3404	1.01	.95	.81	.33	.36
WV-3443	1.01	1.07	1.14	.52	.39
WV-3399	1.04	.97	.83	.84	.80

[6885] 尽管不希望受任何特定理论的束缚,但是本公开指出,进一步的实验还提供了支持以下结论的附加数据:各种推定的单链RNAi剂实际上能够介导RNA干扰;以及被设计成能够通过RNA酶H介导的机制介导敲低的各种寡核苷酸实际上通过RNA酶H介导的机制介导敲低。不同靶标的寡核苷酸通过RNA酶H介导的机制指导敲低的发现支持以下想法,即具有相同或相似格式但具有PNPLA3且能够敲低PNPLA3的另一种寡核苷酸也可能通过RNA酶H介导的机制指导敲低。

[6886] 在一项实验中,进行体外RNA酶H测定,其中APOC3寡核苷酸WV-1868(ASO,介导APOC3的RNA酶H敲低机制)作为阳性对照,并且APOC3寡核苷酸WV-2110(单链RNAi剂)作为阴性对照。RNA分子WV-2372用作测试底物。在RNA酶H测定中,双重机制APOC3寡核苷酸WV-2111介导RNA酶H敲低(数据未示出)。

[6887] 在另一项实验中,进行了体外Ago-2测定(用于单链RNA干扰)。用另一种基因APOC3的单链RNAi剂进行这一测定,但其格式与针对PNPLA3寡核苷酸描述的各种格式相似或相同。不同靶标的寡核苷酸指导RNA干扰的发现支持以下想法,即具有相同或相似格式但具有PNPLA3且能够敲低PNPLA3的另一种寡核苷酸也可能通过指导RNA干扰来指导RNA干扰。

[6888] RNA测试底物是WV-2372(APOC3)。在结果中,在APOC3寡核苷酸WV-1308和WV-2420存在的情况下,不存在表示RNA测试底物的条带,这表明这些寡核苷酸是能够介导RNA干扰的单链RNAi剂。使用各种对照:不存在阴性对照ASO WV-2134的底物;不存在阴性对照ASO WV-2134的底物,其不介导RNA干扰;不存在测试寡核苷酸WV-1308的底物;不存在测试寡核苷酸WV-2420的底物;仅底物;无底物,添加了WV-2134;以及无底物,添加了WV-1308(数据未示出)。

[6889] 在另一项实验中,在Hep3B细胞的3′RACE测定中,使用APOC3 mRNA作为测试底物,进行体外Ago-2测定(用于单链RNA干扰)。在测试寡核苷酸WV-3021的存在下,检测到APOC3 mRNA的切割产物,所述产物对应于mRNA在对应于WV-3021的位置10与11之间的切口的位点处的切割(数据未示出),所述结果与RNA干扰一致。还检测到人工切割产物。

[6890] 在其他实验中,双重机制(杂交格式)APOC3寡核苷酸WV-2111被证明能够通过RNA酶H和RNA干扰介导敲低。发现包含与APOC3寡核苷酸WV-2111的序列互补的序列GCUGGCCUCCCAAUAAAGCUGGACA的WV-2111的RNA底物在WV-2111的存在下在以下位置处被切割:GC/UGGC/C/U/CC/CAAUA//AAGCUGGACA,其中/表示在RNA酶H活性的典型位置的切割位点,并且//表示在Ago-2(RNA干扰)活性的典型位置的切割位点。这些数据支持WV-2111同时通过RNA酶H和RNA干扰机制介导敲低的想法。

[6891] 还发现若干种寡核苷酸能够在Ago-2体外测定中介导RNA干扰。RNA测试底物是APOC3寡核苷酸WV-2372;在APOC3寡核苷酸WV-1308、WV-2114、WV-2386或WV-2387(各自单独测试)的存在下,此底物消失,表明这些寡核苷酸各自能够充当介导RNA干扰的单链RNAi剂。

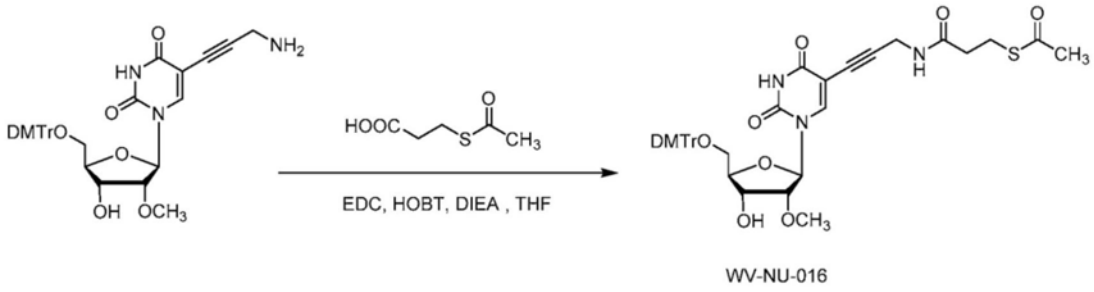
[6892] 尽管不希望受任何特定理论的束缚,但本公开表明,本文中指定为单链RNAi剂的至少一些寡核苷酸通过RISC(RNA干扰沉默复合物)介导敲低;然而,在至少一些实验中,本文中指定为单链RNAi剂的寡核苷酸能够介导观察到的靶蛋白水平的敲低,其大于观察到的

对应的mRNA水平的敲低，并且尽管不希望受任何特定理论的束缚，但本公开表明这一观察与以下推测相一致，即在本文中指定为能够敲低靶基因或蛋白质的单链RNAi剂的一些寡核苷酸可能能够通过RISC介导的机制和/或空间位阻来敲低靶基因或蛋白质。

[6893] 本公开提出了寡核苷酸的许多非限制性实例，其具有各种序列、格式、修饰、5′-末端区域、种子区域、种子后区域和3′-末端区域中的任一个，并且能够介导单链RNA干扰(例如，单链RNAi剂)。

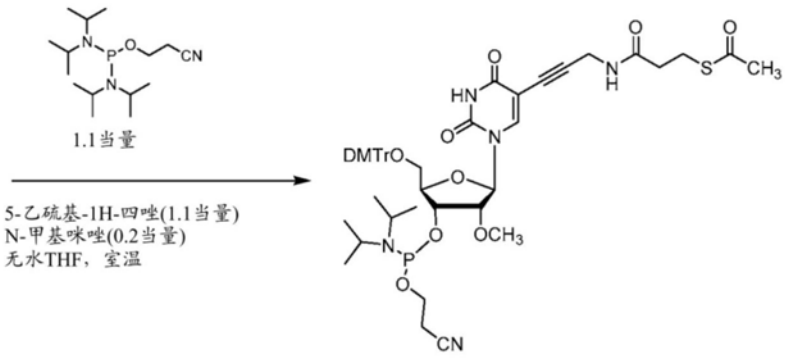
[6894] 图3.图3A和3B示出了示例性多聚体格式。寡核苷酸可以直接和/或通过接头接合。如图所示，多聚体可包含相同或不同结构/类型的寡核苷酸单体。在一些实施方案中，多聚体的单体是ssRNAi剂。在一些实施方案中，多聚体的单体是RNA酶H依赖性反义寡核苷酸(ASO)。单体可以通过各种位置接合，例如5′-末端、3′-末端或中间的位置。

[6895] 以下直接示出可用于通过形成二硫键连接寡核苷酸单体的亚磷酰胺。在掺入寡核苷酸单体中之后，硫酯可以被水解以释放游离的硫醇，其可以与另一个寡核苷酸单体的硫醇反应以形成二硫键，从而将寡核苷酸单体连接在一起。可以将多个硫醇基掺入寡核苷酸中，使得可以形成多个单体的多聚体。



WV-NU-016

[6896]



WV-NU-016-CNE

[6897] 表90示出了靶向PNPLA3的不同寡核苷酸的体外等位基因特异性抑制。示例性寡核苷酸与一个等位基因的靶序列完全互补，所述靶序列包含一个或两个SNP位点。一个SNP位点与蛋白质序列中的I148M改变相关联。在Hep3B细胞(野生型，C和C，I148)和Huh7细胞(具有双突变，T和G，M148)中评估了包含靶标结合序列的寡核苷酸，所述靶标结合序列与包含两个SNP的靶序列完全互补。在各种位置(8和11；9和12；10和13等)测试双突变，并进行了各种修饰以鉴定能够进行PNPLA3的等位基因特异性敲低的寡核苷酸。

[6898] 如表90B所示，测试WV-7778至WV-7793和WV-3858至WV-3864。在这些寡核苷酸中，翼中的第一个和最后一个核苷酸间键联是立体无规的PS，并且其他核苷酸间键联是PO；5′翼和3′翼包含2′-OMe。若干种寡核苷酸示出了PNPLA3的等位基因特异性敲低。

[6899] 表90B.寡核苷酸的活性。

[6900]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7778	92.8	86.9	63.6	52.7
WV-7779	92.6	85.8	59.2	48.0
WV-7780	102.3	97.1	36.4	34.8
WV-7781	111.8	102.4	46.1	38.9
WV-7782	108.5	94.7	43.3	35.0
WV-7783	110.2	97.5	36.6	33.7
WV-7784	105.0	95.9	41.2	41.9
WV-7785	108.7	107.4	73.8	57.5
WV-3858	103.3	103.6	55.1	52.3
WV-3859	94.7	96.1	41.8	41.2
WV-3860	104.2	94.1	46.7	45.6
WV-3861	101.8	99.2	47.1	45.2
WV-3862	97.1	96.5	44.0	42.3
WV-3863	99.7	86.0	42.0	51.5
WV-3864	97.8	96.8	53.5	38.9
WV-7786	99.1	104.3	37.0	38.0
WV-7787	84.2	87.5	23.0	25.1
WV-7788	80.4	88.0	35.5	28.5
WV-7789	82.7	85.7	25.4	25.5
WV-7790	80.8	85.1	27.4	29.8
WV-7791	87.1	80.1	40.8	42.1
WV-7792	78.1	73.1	42.5	46.5
WV-7793	68.3	65.1	49.9	44.9

[6901] 如表90C所示，测试了WV-7794至WV-7816。在这些寡核苷酸中，翼中的第一个和最后一个核苷酸间键联是立体无规的PS，并且其他核苷酸间键联是PO；5′翼和3′翼包含2′-MOE。若干种寡核苷酸示出了PNPLA3的等位基因特异性敲低。

[6902] 表90C.寡核苷酸的活性。

[6903]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7794	47.6	44.5	25.0	20.6
WV-7795	58.5	52.8	14.3	14.8
WV-7796	54.6	56.4	16.3	15.5
WV-7797	75.1	74.2	13.5	12.8
WV-7798	78.4	79.8	11.9	13.7
WV-7799	89.9	92.4	23.5	25.7
WV-7800	93.6	92.2	34.1	29.9
WV-7801	90.3	90.3	38.4	29.3
WV-7802	101.1	101.3	25.1	29.6
WV-7803	102.0	103.2	24.8	25.8
WV-7804	95.9	97.2	27.8	32.7
WV-7805	100.5	95.5	21.9	22.0
WV-7806	110.6	105.4	22.0	21.2
WV-7807	96.2	101.5	21.1	23.8
WV-7808	95.5	101.0	21.5	18.8
WV-7809	85.3	84.2	17.1	15.7
WV-7810	92.0	95.9	25.2	21.6
WV-7811	100.1	100.0	26.6	27.1
WV-7812	79.5	82.1	22.3	21.1
WV-7813	83.7	76.2	23.7	18.2
WV-7814	87.8	82.8	44.3	39.2
WV-7815	78.1	74.8	45.3	37.1
WV-7816	59.5	52.4	24.5	20.5

[6904] 如表90D所示，测试了WV-7817至WV-7839。在这些寡核苷酸中，第一个和最后一个核苷酸是LNA；5′翼在寡核苷酸的5′末端具有LNA，之后是若干个2′-OMe；并且3′翼在寡核苷酸的3′末端具有若干个2′-OMe，之后是LNA。若干种寡核苷酸示出了PNPLA3的等位基因特异性敲低。

[6905] 表90D.寡核苷酸的活性。

[6906]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7817	71.4	60.1	34.0	30.2
WV-7818	68.1	75.8	44.0	30.0
WV-7819	68.5	76.6	20.7	20.7
WV-7820	87.7	86.0	24.0	22.4
WV-7821	90.1	89.3	17.7	15.3
WV-7822	101.2	87.2	19.6	11.7
WV-7823	83.3	87.7	22.9	17.8
WV-7824	99.0	101.9	31.1	31.6

[6907]

WV-7825	94.0	89.5	28.7	22.6
WV-7826	95.6	87.5	21.2	17.6
WV-7827	113.3	104.4	22.1	19.3
WV-7828	108.1	102.8	25.7	23.6
WV-7829	99.8	97.9	20.5	21.7
WV-7830	95.9	87.8	18.5	19.2
WV-7831	89.8	89.2	21.3	23.4
WV-7832	76.2	71.7	9.4	11.8
WV-7833	68.2	76.8	14.1	10.4
WV-7834	69.5	71.2	17.4	16.5
WV-7835	69.6	68.7	11.0	9.4
WV-7836	59.8	67.8	18.3	21.0
WV-7837	60.8	63.7	25.6	28.4
WV-7838	48.2	50.5	16.8	13.5
WV-7839	35.0	39.1	10.5	11.8

[6908] 如表90E所示，测试了WV-7840至WV-7862。在这些寡核苷酸中，第一个和最后一个核苷酸是LNA；5′翼在寡核苷酸的5′末端具有LNA，之后是若干个2′-MOE；并且3′翼在寡核苷酸的3′末端具有若干个2′-MOE(或5-甲基2'-MOE)，之后是LNA。若干种寡核苷酸示出了PNPLA3的等位基因特异性敲低。

[6909] 表90E.寡核苷酸的活性。

[6910]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7840	32.7	37.7	12.8	14.8
WV-7841	45.9	49.8	8.1	10.6
WV-7842	43.2	50.4	7.6	7.0
WV-7843	53.7	61.0	8.7	10.6
WV-7844	69.2	69.0	14.3	14.9
WV-7845	80.8	83.7	15.0	13.7
WV-7846	77.1	86.3	16.5	15.7
WV-7847	85.2	96.4	18.5	15.6
WV-7848	87.2	89.4	21.7	18.0
WV-7849	65.0	74.2	17.2	16.7
WV-7850	98.8	107.4	15.3	18.7
WV-7851	105.0	95.8	11.4	15.9
WV-7852	113.7	86.9	14.2	14.2
WV-7853	108.5	90.7	10.1	14.3
WV-7854	109.6	94.9	11.3	12.4
WV-7855	81.9	82.8	7.4	5.4
WV-7856	86.3	82.0	11.5	11.2
WV-7857	95.3	78.1	14.6	15.6
WV-7858	63.0	66.3	8.6	9.8

[6911]

WV-7859	65.4	61.5	12.9	15.9
WV-7860	69.4	70.0	30.4	34.2
WV-7861	51.9	49.0	14.8	26.8
WV-7862	37.4	41.3	10.4	11.2

[6912] 如表90F所示，测试了WV-993、WV-3390和WV-4054。

[6913] 表90F.寡核苷酸的活性。

[6914]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100.0	100.0	100.0	100.0
UT (未处理)	92.4	98.7	93.1	107.0
WV-993 10nM	108.0	117.8	115.8	137.6
WV-3390 2nM	84.5	84.1	46.5	57.6
WV-3390 10nM	50.0	53.9	15.7	24.4
WV-4054 2nM	95.8	95.1	30.0	35.7
WV-4054 10nM	85.5	91.8	30.2	37.5

[6915] 如表90G所示，测试了WV-3860至WV-3864。寡核苷酸在位置8和11(WV-3860)；9和12(WV-3861)；10和13(WV-3862)；11和14(WV-3863)；以及12和15(WV-3864)处具有错配(野生型与突变型等位基因之间)。若干种寡核苷酸表现出PNPLA3的等位基因特异性敲低，特别是在浓度为8nM时。

[6916] 表90G.寡核苷酸的活性。

[6917]

nM	WV-3860 Hep3B		WV-3861 Hep3B		WV-3862 Hep3B		WV-3863 Hep3B	
50	37.7	44.4	44.3	47.7	21.9	32.3	32.0	32.8
20	83.9	89.7	87.7	93.9	64.7	72.1	81.7	87.3
8	95.8	95.4	101.9	103.4	90.8	92.0	84.3	93.9
3.2	105.9	93.0	94.3	90.7	98.1	98.3	88.3	86.8
1.28	100.9	93.4	81.0	95.4	91.0	92.7	90.9	87.4
0.512	90.5	96.6	94.9	88.3	92.5	93.3	87.1	88.7
0.205	110.1	99.0	93.2	95.4	95.7	89.5	89.7	92.5
0.082	96.6	95.6	94.8	96.2	95.3	97.8	86.7	93.9
0.033	98.5	88.1	98.0	95.3	103.7	93.2	93.3	87.8
0.013	97.1	95.6	91.1	92.4	100.9	90.9	91.7	90.9

[6918]

nM	WV-3864 Hep3B		WV-3860 Huh7		WV-3861 Huh7		WV-3862 Huh7	
50	31.8	43.9	11.4	9.3	12.4	8.4	6.8	8.4
20	98.4	99.4	23.7	25.9	25.9	24.4	16.8	14.0
8	100.7	107.4	47.9	51.3	46.0	44.0	40.7	42.6
3.2	94.9	102.7	84.1	67.6	63.7	68.7	56.9	77.6
1.28	96.3	95.6	100.5	83.9	80.4	83.7	77.3	81.0
0.512	89.7	102.4	100.5	97.3	85.9	87.5	78.0	85.6
0.205	96.3	93.8	101.6	99.9	83.7	76.6	73.4	85.7
0.082	89.5	92.1	81.4	87.3	85.3	84.1	78.9	89.3
0.033	92.7	94.2	114.4	90.6	100.4	87.6	87.5	84.6
0.013	91.7	106.0	107.0	93.7	82.3	88.1	78.3	91.6

[6919]

nM	WV-3863 Huh7		WV-3864 Huh7	
50	5.6	10.6	8.4	8.3
20	20.0	13.4	16.5	13.9
8	37.4	40.8	47.9	43.3
3.2	67.5	60.5	75.6	65.5
1.28	84.9	82.5	86.2	87.0
0.512	79.4	81.1	95.6	91.0
0.205	83.0	86.3	89.1	96.1
0.082	79.5	92.5	89.4	77.9
0.033	79.7	102.1	104.6	86.4
0.013	94.6	96.8	93.0	104.9

[6920] 如表90H所示，测试了WV-7804至WV-7808。寡核苷酸在位置8和11(WV-7804)；9和12(WV-7805)；10和13(WV-7806)；11和14(WV-7807)；以及12和15(WV-7808)处具有错配。一些寡核苷酸表现出PNPLA3的等位基因特异性敲低，特别是在浓度为3.2和8nM时。

[6921] 表90H.寡核苷酸的活性。

[6922]

nM	WV-7804 Hep3B		WV-7805 Hep3B		WV-7806 Hep3B		WV-7807 Hep3B	
50	63.3	69.5	60.3	62.7	69.6	65.1	75.0	75.5
20	84.6	98.4	81.8	86.1	90.1	89.4	95.3	95.4
8	101.1	102.9	96.9	98.5	100.8	94.7	101.2	95.5
3.2	92.9	95.1	90.7	98.1	98.9	92.1		88.8
1.28	95.5	98.6	91.3	97.0	95.9	90.9	97.3	103.6

0.512	96.2	110.4	95.5	97.9	95.9	94.8	100.9	92.7
0.205	92.0	99.5	90.5	100.7	99.3	94.7	96.4	99.8
0.082	97.6	93.6	92.2	107.6	92.3	93.8	93.4	103.7
0.033	98.4	101.4	98.5	104.0	99.6	90.1	89.2	93.3
0.013	96.7	100.4	95.0	105.8	90.1	97.5	90.6	87.5

[6923]

nM	WV-7808 Hep3B	WV-7804 Huh7		WV-7805 Huh7		WV-7806 Huh7	
50	72.2	4.4	7.5	1.7	8.4	9.8	3.8
20	98.9	3.5	11.1	7.1	11.9	2.8	7.2
8	117.8	25.1	23.3	19.6	11.6	13.8	12.5
3.2	109.5	45.3	48.0	36.1	38.4	28.8	39.7
1.28	116.3	68.9	77.1	59.2	76.2	68.7	68.5
0.512	110.9	74.6	76.0	75.3	78.4	66.6	82.4
0.205	109.3	73.6	86.5	69.8	81.1	69.7	80.3
0.082	116.8	82.9	89.4	75.0	86.9	78.6	79.7
0.033	111.1	81.8	96.1	78.0	95.8	89.4	87.3
0.013	104.6	86.7	90.4	79.6	95.0	88.6	98.0

nM	WV-7807 Huh7		WV-7808 Huh7	
50	3.0	3.9	1.8	1.4
20	12.6	9.1	1.9	5.2
8	25.1	14.9	14.2	9.1
3.2	46.9	41.5	37.1	33.2
1.28	78.0	70.4	63.6	65.2
0.512	85.3	73.7	71.0	77.4
0.205	98.8	68.5	79.2	92.3
0.082	92.6	75.3	88.0	71.2
0.033	85.6	81.9	84.1	83.5
0.013	85.5	94.7	95.3	78.1

[6924] 如表90I所示，测试了WV-7827至WV-7831。寡核苷酸在位置8和11(WV-7827)；9和12(WV-7828)；10和13(WV-7829)；11和14(WV-7830)；以及12和15(WV-7831)处具有错配。若干种寡核苷酸表现出PNPLA3的等位基因特异性敲低，特别是在浓度为3.2和8nM时。

[6925] 表90I.寡核苷酸的活性。

[6926]

nM	WV-7827 Hep3B	WV-7828 Hep3B	WV-7829 Hep3B	WV-7830 Hep3B

50	37.01	34.29	36.95	32.75	25.05	33.48	36.76	54.22
20	79.06	85.05	85.88	77.16	82.21	79.79	79.33	87.62
8	97.28	89.87	93.46	91.76	99.65	98.83	97.94	97.83
3.2	94.15	89.12	97.63	90.63	92.57	92.37		104.59
1.28	97.02	95.4	94.2	88.81	93.55	94.13	100.19	113.12
0.512	105.31	93.06	97.26	96.7	95.81	104.04	107.33	109.89
0.205	107.16	97.39	92	91.65	103.76	102.33	104.56	100.78
0.082	100.92	101.71	94.43	88.97	93.95	105.59	94.95	110.09
0.033	98.82	95.76	92.83	92.84	91.46	103.11	97.7	93.54
0.013	96.78	93.38	92.91	90.28	86.25	104.33	96.73	98.6

[6927]

nM	WV-7831 Hep3B		WV-7827 Huh7		WV-7828 Huh7		WV-7829 Huh7	
50	53.44	62.49	3.75	3.01	2.29	1.48	5.61	7.19
20	97.35	92.9	6.33	5.79	16.31	9.08	16.41	9.26
8	103.88	103.69	13.45	13.44	9.77	24.96	31.07	18.62
3.2	104.8	99.48	34.11	44.07	31.43	31.51	54.15	31.49
1.28	99.77	102.88	57.91	67.23	63.32	69.34	78.28	65.69
0.512	102.56	99.81	80.58	87.32	83.18	75.78	94.09	75.96
0.205	111.83	98.89	71.87	84.73	74.94	76.52	87.05	90.6
0.082	102.02	93.55	74.43	76.07	82.31	87.03	97.43	87.48
0.033	93.54	101.84	77.64	80.62	89.1	89.96	108.41	81.93
0.013	101.47	100.78	77.47	74.02	83.14	79.83	100.58	88.97

nM	WV-7830 Huh7		WV-7831 Huh7	
50	4.11	5.5	3.5	5.45
20	6.32	5.86	5.62	10.22
8	12.5	16.99	15.15	23.97
3.2	35.34	40.2	35	40.3
1.28	56.82	76.27	73.64	73.96
0.512	86.38	77.53	83.87	88.08
0.205	80.08	79.81	85.02	86.98
0.082	95.69	98.61	82.31	111.77
0.033	86.65	93.2	85.86	85.82
0.013	94.2	85.75	81.84	93.28

[6928] 如表90J所示，测试了WV-993(阴性对照)、WV-3390(阳性对照)、WV-4054、WV-7850至WV-7854。寡核苷酸在位置8和11(WV-7850)；9和12(WV-7851)；10和13(WV-7852)；11和14(WV-7853)；以及12和15(WV-7854)处具有错配。若干种寡核苷酸表现出PNPLA3的高等位基因特异性敲低，特别是在浓度为3.2和8nM时。

[6929] 表90J.寡核苷酸的活性。

nM	WV-7850 Hep3B		WV-7851 Hep3B		WV-7852 Hep3B		WV-7853 Hep3B	
50	38.95	43.11	38.2	54.32	34.89	44.6	28.33	29.79
20	65.77	72.48	80.99	84.09	69.74	74.87	66.38	50.49
8	92.95	82.91	93.58	96.06	89.54	101.29	85.15	81.31
3.2	91.26	86.61	90.46	94.37	97.29	91.77		96.08
1.28	111.06	94.39	98.64	92.99	89.98	111.31	96.26	97.11
0.512	106.14	87.28	94.61	94.09	96.79	95.82	109.19	105.33
0.205	84.62	87.72	100.09	99.5	111.54	99.81	95.06	94.02
0.082	97.3	89.13	90.19	87.13	92.11	100.64	95.93	104.77
0.033	88.83	89.09	96.09	101.92	96.1	95.83	95.56	95.83
0.013	91.98	92.51	100.59	92.81	98.94	109.53	99.05	97.36

[6930]

nM	WV-7854 Hep3B		WV-7850 Huh7		WV-7851 Huh7		WV-7852 Huh7	
50	16.7	18.84	2.74	4.3	2.13	1.26	8.39	7.43
20	63.04	59.9	5.33	5.88	6.09	4.64	7.76	5.84
8	82.27	80.67	11.67	9.74	1.12	14.86	9.96	10.6
3.2	92.77	89.43	25.14	13.84	31.45	25.89	28.6	25.4
1.28	90.63	83.96	57.25	62.49	55.19	52.3	49.96	56.13
0.512	88.27	86.56	75.21	73.3	81.73	81.67	72.77	87.64
0.205	89.69	88.92	71.16	74.28	91.84	94.95	82.61	85.11
0.082	95.16	89.43	84.71	75.77	91	79.62	96.22	83.67
0.033	99.41	94.3	80.67	93.66	84.27	79.5	72.16	70.12
0.013	88	96.49	96.84	104.2	86.94	81.37	94.13	88.49

nM	WV-7853 Huh7		WV-7854 Huh7	
50	2.91	3.83	0.56	5.35
20	5.38	4.3	2.43	7.48
8	6.36	8.51	9.91	10.31
3.2	27.05	23.79	23.52	22.24
1.28	47.78	62.17	47.66	45.94
0.512	70.13	93.78	76.63	66.5
0.205	96.01	74.6	84.06	72.69
0.082	82.68	90.37	79.33	82.72
0.033	89.38	93.35	89.39	83.68
0.013	86.29	95.77	98.79	96.55

[6931] 如表90K和90L所示，测试了WV-3860至WV-3864、WV-7804至WV-7808、WV-7827至WV-7831以及WV-7850至WV-7854。WV-4054表现出高等位基因特异性活性。

[6932] 表90K.寡核苷酸的活性。

nM	WV-3390 Hep3B		WV-3390 Huh7	
50	8.21	7.25	8.29	8.93
20	6.38	7.65	8.38	6.55
8	12.25	18.67	14.29	10.45
3.2	45.11	53.94	44.3	57.9
1.28	77.33	87.7	75.75	79.58
0.512	89.66	91.59	75.55	114.48
0.205	88.47	99.01	77.44	93.14
0.082	90.52	101.67	81.19	91
0.033	100.47	102.34	78.08	106.05
0.013	111.98	101.98	93.49	92.23

[6933]

nM	WV-4054 Hep3B		WV-4054 Huh7	
8	77.1	75.46	25.4	28.99
3.2	64.83	77.36	19.76	30.45
1.28	75.7	80.58	20.26	28
0.512	83.19	91.18	27.99	30.12
0.205	96.79	100.8	48.79	51.24
0.082	96.97	105.15	51.71	65.92
0.033	98.21	96.76	82.73	90.69
0.013	100.71	110.73	89.25	101.52

nM	WV-993 Hep3B		WV-993 Huh7	
50	46.96	63.05	64.33	84.69
20	85.99	93.33	85.91	92.58
8	94.55	112.34	108.31	90.19
3.2	94.42	101.21	98.4	102.07
1.28	90.96	98.52	104.92	108.34
0.512	87.71	95.84	96.98	87.06
0.205	91.78	93.62	114.92	90.64
0.082	86.49	96.33	109.17	101.77
0.033	87.45	104.34	102.65	92.43
0.013	90.55	100.97	114.84	108.07

[6934] 表90L.Huh7细胞(突变型等位基因)中各种寡核苷酸的IC50。

[6935]

错配位置	寡核苷酸 2'OMe	IC_{50} (nM)	寡核苷酸 2'MOE	IC_{50} (nM)
8，11	WV-3860	10.6	WV-7804	4.0

9，12	WV-3861	10.4	WV-7805	3.0
10，13	WV-3862	10.6	WV-7806	2.6
11，14	WV-3863	7.8	WV-7807	4.0
12，15	WV-3864	9.5	WV-7808	2.9

[6936]

错配位置	**寡核苷酸 2'MOE LNA**	**IC_{50} (nM)**	**寡核苷酸 2'OMe LNA**	**IC_{50} (nM)**
8，11	WV-7850	1.6	WV-7827	3.8
9，12	WV-7851	2.2	WV-7828	2.8
10，13	WV-7852	1.9	WV-7829	3.0
11，14	WV-7853	1.8	WV-7830	2.6
12，15	WV-7854	1.3	WV-7831	3.3

[6937] 表91.寡核苷酸的活性。

[6938] PNPLA3 mRNA水平

[6939] (PNPLA3/HPRT1)

[6940]

浓度(nM) exp 10	1.477	1.079	0.681	0.283	-0.114	-0.512	-0.910	-1.308
WV-7808	0.200	0.366	0.424	0.576	0.803	0.910	1.217	1.131
	0.081	0.221	0.374	0.613	0.987	1.050	1.314	1.080
WV-8690	0.199	0.388	0.503	0.808	0.897	1.000	1.148	1.068
	0.208	0.313	0.754	0.932	1.058	1.236	1.286	1.138
WV-8858	0.233	0.446	0.595	0.838	0.911	0.916	0.965	1.213
	0.240	0.340	0.727	1.036	1.039	1.403	0.874	
WV-8859	0.086	0.292	0.279	0.710	0.850	1.071	0.956	1.091
	0.083	0.217	0.505	0.754	0.981	1.258	1.131	1.454
WV-8860	0.234	0.386	0.385	0.751	0.867	0.947	1.358	1.057
	0.162	0.321	0.503	1.002	1.100	1.075	1.250	1.241

[6941] 表92.寡核苷酸的活性。

[6942]

	1.477	1.079	0.681	0.283	-0.115	-0.513	-0.911	-1.308
WV-7807	0.102	0.331	0.588	0.790	1.037	0.989	1.271	1.147
	0.137	0.397	0.453	0.814	1.160	1.099	1.257	1.027

[6943]

WV-8854	0.117	0.375	0.678	0.831	0.962	1.021	1.258	1.277
	0.112	0.363	0.559	0.793	1.134	1.237	1.226	1.186
WV-8855	0.174	0.553	0.745	0.873	0.890	0.968	0.954	1.088
	0.181	0.462	0.690	0.737	1.102	1.168	0.930	1.006
WV-8856	0.055	0.239	0.496	0.779	0.815	0.937	1.029	1.027
	0.069	0.288	0.654	0.884	1.172	1.146	0.937	1.222
WV-8857	0.237	0.445	0.967	0.928	0.976	0.790	0.992	1.119
	0.188	0.504	0.783	0.932	1.031	1.046	1.086	1.067

[6944] 表93.寡核苷酸的活性。

[6945]

	1.477	1.079	0.681	0.283	-0.114	-0.512	-0.910	-1.308
WV-7806	0.15	0.24	0.29	0.71	0.92	1.03	1.02	1.10
	0.14	0.16	0.30	0.56	0.67	0.84	1.02	0.89
WV-8850	0.57	0.61	0.59	1.09	1.08	1.04	1.11	1.29
	0.44	0.52	0.60	0.65	0.81	0.76	0.96	0.93
WV-8851	0.18	0.41	0.43	0.95	0.93	1.00	1.08	1.05
	0.17	0.27	0.63	0.71	0.70	1.01	0.90	0.85
WV-8852	0.55	0.29	0.32	0.83	1.04	1.23	0.90	1.28
	0.14	0.18	0.26	0.49	0.77	0.83	1.09	0.92
WV-8853	0.21	0.38	0.41	0.76	1.24	0.92	1.08	0.93
	0.13	0.20	0.44	0.61	0.94	0.64	0.87	0.95

[6946] 表94.寡核苷酸的活性。

[6947]

	1.477	1.079	0.681	0.283	-0.114	-0.512	-0.910	-1.308
WV-7805	0.29	0.33	0.44	0.72	0.95	0.96	0.93	0.99
	0.15	0.27	0.41	0.73	1.12	1.19	0.78	0.87
WV-8609	0.33	0.37	0.48	0.90	0.84	0.81	1.02	1.04
	0.13	0.29	0.56	0.76	0.89	1.15	1.07	0.91
WV-8847	0.24	0.37	0.58	0.78	0.89	1.20	0.91	0.97
	0.14	0.23	0.64	0.79	0.90	1.16	0.94	1.19
WV-8848	0.19	0.32	0.47	0.69	0.93	0.88	0.92	0.92
	0.19	0.16	0.46	0.74	0.88	0.79	1.03	1.09
WV-8849	0.24	0.39	0.55	0.79	1.17	0.97	1.16	0.95
	0.28	0.29	0.54	0.82	1.05	1.13	1.17	1.05

[6948] 表95.

[6949]

	1.477	1.079	0.681	0.283	-0.114	-0.512	-0.910	-1.308
WV-7804	0.29	0.37	0.51	0.81	0.85	1.16	0.87	0.89
	0.19	0.22	0.47	0.82	0.85	0.94	1.05	1.06
WV-8843	0.53	0.72	0.62	1.00	0.98	0.85	0.92	0.98
	0.45	0.51	0.61	0.93	0.93	1.01	0.90	1.01
WV-8844	0.25	0.44	0.58	0.78	0.71	0.86	0.86	1.00
	0.22	0.21	0.48	0.76	1.02	1.06	0.74	1.16

[6950]

	0.23	0.42	0.52	0.82	0.99	0.87	0.77	1.11
WV-8845	0.17	0.25	0.44	0.76	0.90	0.97	0.99	0.88
	0.20	0.38	0.55	0.60	0.90	0.76	0.88	0.98
WV-8846	0.17	0.25	0.39	0.71	1.11	0.92	0.83	1.04

[6951] 表98.寡核苷酸的活性。

[6952] 10nM。

[6953]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7794	47.6	44.5	25.0	20.6
WV-7795	58.5	52.8	14.3	14.8
WV-7796	54.6	56.4	16.3	15.5
WV-7797	75.1	74.2	13.5	12.8
WV-7798	78.4	79.8	11.9	13.7
WV-7799	89.9	92.4	23.5	25.7
WV-7800	93.6	92.2	34.1	29.9
WV-7801	90.3	90.3	38.4	29.3
WV-7802	101.1	101.3	25.1	29.6
WV-7803	102.0	103.2	24.8	25.8
WV-7804	95.9	97.2	27.8	32.7
WV-7805	100.5	95.5	21.9	22.0
WV-7806	110.6	105.4	22.0	21.2
WV-7807	96.2	101.5	21.1	23.8
WV-7808	95.5	101.0	21.5	18.8
WV-7809	85.3	84.2	17.1	15.7
WV-7810	92.0	95.9	25.2	21.6
WV-7811	100.1	100.0	26.6	27.1
WV-7812	79.5	82.1	22.3	21.1
WV-7813	83.7	76.2	23.7	18.2
WV-7814	87.8	82.8	44.3	39.2
WV-7815	78.1	74.8	45.3	37.1
WV-7816	59.5	52.4	24.5	20.5

[6954] 表99.寡核苷酸的活性。

[6955] 10nM。

[6956]

	Hep3B		Huh7	
模拟	100	100	100	100
WV-7778	92.8	86.9	63.6	52.7
WV-7779	92.6	85.8	59.2	48.0
WV-7780	102.3	97.1	36.4	34.8
WV-7781	111.8	102.4	46.1	38.9
WV-7782	108.5	94.7	43.3	35.0

[6957]

WV-7783	110.2	97.5	36.6	33.7
WV-7784	105.0	95.9	41.2	41.9
WV-7785	108.7	107.4	73.8	57.5
WV-3858	103.3	103.6	55.1	52.3
WV-3859	94.7	96.1	41.8	41.2
WV-3860	104.2	94.1	46.7	45.6
WV-3861	101.8	99.2	47.1	45.2
WV-3862	97.1	96.5	44.0	42.3
WV-3863	99.7	86.0	42.0	51.5
WV-3864	97.8	96.8	53.5	38.9
WV-7786	99.1	104.3	37.0	38.0
WV-7787	84.2	87.5	23.0	25.1
WV-7788	80.4	88.0	35.5	28.5
WV-7789	82.7	85.7	25.4	25.5
WV-7790	80.8	85.1	27.4	29.8
WV-7791	87.1	80.1	40.8	42.1
WV-7792	78.1	73.1	42.5	46.5
WV-7793	68.3	65.1	49.9	44.9

[6958] 表100.寡核苷酸的活性。

[6959] %剩余的mRNA

[6960] (RhPNPLA3/hSFRS9)

[6961] 48小时的猴子肝细胞。

[6962]

	10nM		3nM		1nM	
模拟	100	100	100	100	100	100
WV-3421	28.7	35.4	44.6	31.8	61.3	53.8
WV-7794	64.1	74.4	104.3	96.2	115.5	121.3
WV-7795	80.8	88.4	130.2	115.9	109.0	130.0
WV-7796	51.3	53.4	83.8	95.5	106.9	103.3
WV-7797	51.4	48.5	97.3	81.4	115.1	126.7
WV-7798	65.2	56.8	84.8	86.8	106.8	104.0
WV-7799	96.5	102.5	104.7	117.6	108.9	129.6
WV-7800	66.1	78.8	113.3	111.3	114.9	128.1
WV-7801	113.1	117.7	116.0	112.7	113.3	118.5
WV-7802	101.6	110.7	105.8	120.3	113.3	123.9
WV-7803	52.5	59.6	73.6	79.4	106.5	129.4
WV-7804	95.5	91.3	111.3	137.4	116.5	122.1
WV-7805	84.7	97.8	111.7	111.1	114.3	118.7
WV-7806	91.2	87.2	129.7	121.3	124.8	121.8
WV-7807	64.5	89.2	108.5	119.7	108.6	123.7
WV-7808	39.4	48.1	94.7	105.8	105.1	125.5
WV-7809	46.5	36.8	77.0	64.9	85.1	101.2

[6963]

WV-7810	46.7	46.5	62.1	78.5	75.8	94.7
WV-7811	70.4	78.7	88.2	84.0	101.1	96.6
WV-7812	47.2	53.3	74.5	80.7	97.7	77.8
WV-7813	43.0	38.3	76.5	71.2	97.0	89.7
WV-7814	49.8	51.2	102.8	96.1	105.9	131.8
WV-7815	56.0	52.5	88.3	83.8	83.4	94.9
WV-7816	29.3	19.7	51.5	57.5	84.4	68.4

[6964] 表101.寡核苷酸的活性。

[6965] PNPLA3 mRNA水平

[6966] (PNPLA3/GAPDH)

[6967]

	0.12nM	0.4nM	1.1nM
WV-993	99.8	77.9	74.5
WV-3421	74.9	44.6	24.0
WV-7805	105.4	99.2	83.8
WV-9890	108.6	78.4	78.3
WV-12100	104.6	102.7	93.2
WV-9893	93.7	103.8	79.8
WV-12101	124.1	67.6	36.6

[6968] 表102A.寡核苷酸的活性。

[6969] 原代食蟹猴肝细胞。

[6970]

浓度 (nM)	WV-9893		WV-3421		WV-12101	
1.079181	116.7	90.2	13.6	6.5	20.1	27.6
0.681241	135.5	98.9	13.9	5.4	20.1	
0.283301	86.5	126.1	32.9	23.7	11.0	37.7
-0.11464	105.3	108.9	70.7	46.7	40.7	
-0.51258	121.9	114.1	89.3	81.5	70.0	97.1
-0.91052	112.7	137.8	124.2	113.7	81.7	114.1
-1.30846	116.0	110.1	134.7	80.5	81.0	72.6
-1.7064	120.5	106.7	105.7	140.0	82.5	77.1
-2.10434	120.5	108.0	131.0	95.2	98.4	88.2
-2.50228	94.8	99.6	89.2	85.4	106.7	89.7

[6971] 表102B.寡核苷酸的Tm。

[6972] 在与完全互补或除了两个错配(表示突变型等位基因)之外完全互补的RNA形成双链体的同时,测量各种寡核苷酸的Tm。使用的条件是在1X PBS(pH 7.2)中的1μM双链体;温度范围:15℃-90℃;温度速率:0.5℃/分钟;测量间隔:0.5℃。

[6973]

ASO	长度	双链体 Tm (°C) WV-12420 完全匹配	双链体 Tm (°C) WV-12421 两个错配	Δ 差值 完全匹配相对于两个错配
WV-7805	20 聚体	63.52	47.62	15.9
WV-9891	20 聚体	61.62	44.77	16.9
WV-9890	20 聚体	61.57	46.67	14.9
WV-9893	20 聚体	58.67	43.52	15.2
WV-12106	24 聚体	71.52	59.72	11.8
WV-12107	24 聚体	69.57	57.77	11.8
WV-12100	24 聚体	70.77	59.57	11.2
WV-12101	24 聚体	67.52	56.62	10.9

[6974] 表103.寡核苷酸的活性。

[6975] Huh7细胞。

[6976]

浓度(nM)	1	0.52288	0.04576	-0.4314	-0.9085	-1.3856	-1.8627
WV-7805	7.0	23.5	64.7	80.4	88.2	92.5	99.5
	5.1	24.7	78.9	74.1	86.7		
WV-9890	1.6	35.0		90.4	90.3	92.6	104.6
	13.1	29.2	73.7	88.5	87.1	95.8	105.5
WV-12100	12.4	33.8	63.6	90.6		102.3	101.5
	10.2	27.6	76.6	80.0	83.6	80.7	85.0
WV-9893	10.4	28.7	74.3	86.3	87.7	116.1	93.8
	4.3	36.4	80.4	91.5	110.3	108.6	106.5
WV-12101		4.6	19.8	60.3	85.8	92.0	108.3
		6.8	19.2	60.0	81.1	81.0	85.6

[6977] 表104.寡核苷酸的活性。

[6978] nM

[6979]

浓度(nM)	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.20	0.081	0.032	0.013
WV-7850 Hep3B	39.0	65.8	93.0	91.3	111.1	106.1	84.6	97.3	88.8	92.0
	43.1	72.5	82.9	86.6	94.4	87.3	87.7	89.1	89.1	92.5
WV-7851 Hep3B	38.2	81.0	93.6	90.5	98.6	94.6	100.1	90.2	96.1	100.6
	54.3	84.1	96.1	94.4	93.0	94.1	99.5	87.1	101.9	92.8
WV-7852 Hep3B	34.9	69.7	89.5	97.3	90.0	96.8	111.5	92.1	96.1	98.9

	44.6	74.9	101.3	91.8	111.3	95.8	99.8	100.6	95.8	109.5
	28.3	66.4	85.2		96.3	109.2	95.1	95.9	95.6	99.1
WV-7853 Hep3B	29.8	50.5	81.3	96.1	97.1	105.3	94.0	104.8	95.8	97.4
	16.7	63.0	82.3	92.8	90.6	88.3	89.7	95.2	99.4	88.0
WV-7854 Hep3B	18.8	59.9	80.7	89.4	84.0	86.6	88.9	89.4	94.3	96.5
	2.7	5.3	11.7	25.1	57.3	75.2	71.2	84.7	80.7	96.8
WV-7850 Huh7	4.3	5.9	9.7	13.8	62.5	73.3	74.3	75.8	93.7	104.2
	2.1	6.1	1.1	31.5	55.2	81.7	91.8	91.0	84.3	86.9
WV-7851 Huh7	1.3	4.6	14.9	25.9	52.3	81.7	95.0	79.6	79.5	81.4
	8.4	7.8	10.0	28.6	50.0	72.8	82.6	96.2	72.2	94.1
WV-7852 Huh7	7.4	5.8	10.6	25.4	56.1	87.6	85.1	83.7	70.1	88.5
	2.9	5.4	6.4	27.1	47.8	70.1	96.0	82.7	89.4	86.3
WV-7853 Huh7	3.8	4.3	8.5	23.8	62.2	93.8	74.6	90.4	93.4	95.8
	0.6	2.4	9.9	23.5	47.7	76.6	84.1	79.3	89.4	98.8
WV-7854 Huh7	5.4	7.5	10.3	22.2	45.9	66.5	72.7	82.7	83.7	96.6

[6980]

[6981] 表105.寡核苷酸的活性。

nM	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.204	0.081	0.032	0.013
WV-7827	37.0	79.1	97.3	94.2	97.0	105.3	107.2	100.9	98.8	96.8
Hep3B	34.3	85.1	89.9	89.1	95.4	93.1	97.4	101.7	95.8	93.4
WV-7828	37.0	85.9	93.5	97.6	94.2	97.3	92.0	94.4	92.8	92.9
Hep3B	32.8	77.2	91.8	90.6	88.8	96.7	91.7	89.0	92.8	90.3
WV-7829	25.1	82.2	99.7	92.6	93.6	95.8	103.8	94.0	91.5	86.3
Hep3B	33.5	79.8	98.8	92.4	94.1	104.0	102.3	105.6	103.1	104.3
WV-7830	36.8	79.3	97.9		100.2	107.3	104.6	95.0	97.7	96.7
Hep3B	54.2	87.6	97.8	104.6	113.1	109.9	100.8	110.1	93.5	98.6
WV-7831	53.4	97.4	103.9	104.8	99.8	102.6	111.8	102.0	93.5	101.5
Hep3B	62.5	92.9	103.7	99.5	102.9	99.8	98.9	93.6	101.8	100.8
WV-7827	3.8	6.3	13.5	34.1	57.9	80.6	71.9	74.4	77.6	77.5
Huh7	3.0	5.8	13.4	44.1	67.2	87.3	84.7	76.1	80.6	74.0
WV-7828	2.3	16.3	9.8	31.4	63.3	83.2	74.9	82.3	89.1	83.1
Huh7	1.5	9.1	25.0	31.5	69.3	75.8	76.5	87.0	90.0	79.8
WV-7829	5.6	16.4	31.1	54.2	78.3	94.1	87.1	97.4	108.4	100.6
Huh7	7.2	9.3	18.6	31.5	65.7	76.0	90.6	87.5	81.9	89.0
WV-7830	4.1	6.3	12.5	35.3	56.8	86.4	80.1	95.7	86.7	94.2
Huh7	5.5	5.9	17.0	40.2	76.3	77.5	79.8	98.6	93.2	85.8
WV-7831	3.5	5.6	15.2	35.0	73.6	83.9	85.0	82.3	85.9	81.8
Huh7	5.5	10.2	24.0	40.3	74.0	88.1	87.0	111.8	85.8	93.3

[6982]

[6983] 表106.寡核苷酸的活性。

nM	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.204	0.081	0.032	0.013
WV-7804	63.3	84.6	101.1	92.9	95.5	96.2	92.0	97.6	98.4	96.7
Hep3B	69.5	98.4	102.9	95.1	98.6	110.4	99.5	93.6	101.4	100.4
WV-7805	60.3	81.8	96.9	90.7	91.3	95.5	90.5	92.2	98.5	95.0
Hep3B	62.7	86.1	98.5	98.1	97.0	97.9	100.7	107.6	104.0	105.8

[6984]

[6985]

WV-7806	69.6	90.1	100.8	98.9	95.9	95.9	99.3	92.3	99.6	90.1
Hep3B	65.1	89.4	94.7	92.1	90.9	94.8	94.7	93.8	90.1	97.5
WV-7807	75.0	95.3	101.2		97.3	100.9	96.4	93.4	89.2	90.6
Hep3B	75.5	95.4	95.5	88.8	103.6	92.7	99.8	103.7	93.3	87.5
WV-7808	72.2	98.9	117.8	109.5	116.3	110.9	109.3	116.8	111.1	104.6
Hep3B										
WV-7804	4.4	3.5	25.1	45.3	68.9	74.6	73.6	82.9	81.8	86.7
Huh7	7.5	11.1	23.3	48.0	77.1	76.0	86.5	89.4	96.1	90.4
WV-7805	1.7	7.1	19.6	36.1	59.2	75.3	69.8	75.0	78.0	79.6
Huh7	8.4	11.9	11.6	38.4	76.2	78.4	81.1	86.9	95.8	95.0
WV-7806	9.8	2.8	13.8	28.8	68.7	66.6	69.7	78.6	89.4	88.6
Huh7	3.8	7.2	12.5	39.7	68.5	82.4	80.3	79.7	87.3	98.0
WV-7807	3.0	12.6	25.1	46.9	78.0	85.3	98.8	92.6	85.6	85.5
Huh7	3.9	9.1	14.9	41.5	70.4	73.7	68.5	75.3	81.9	94.7
WV-7808	1.8	1.9	14.2	37.1	63.6	71.0	79.2	88.0	84.1	95.3
Huh7	1.4	5.2	9.1	33.2	65.2	77.4	92.3	71.2	83.5	78.1

[6986] 表107.寡核苷酸的活性。

[6987]

nM	WV-7805 Hep3B		WV-7805 Huh7	
20	81.8	86.1	7.1	11.9
8	96.9	98.5	19.6	11.6
3.2	90.7	98.1	36.1	38.4
1.28	91.3	97.0	59.2	76.2
0.512	95.5	97.9	75.3	78.4
0.2048	90.5	100.7	69.8	81.1
0.08192	92.2	107.6	75.0	86.9
0.032768	98.5	104.0	78.0	95.8
0.013107	95.0	105.8	79.6	95.0

[6988] 表108.寡核苷酸的活性。

[6989] 在PNPLA3寡核苷酸的一些测试中,APOC3寡核苷酸WV-1868(其靶向APOC3,不同于PNPLA2的基因)被用作阴性对照。

[6990]

nM	2		8.25		33	
对照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3451	0.962	0.975	0.484	0.617	0.218	0.256
WV-3452	1.060	0.948	0.526	0.505	0.189	0.172
WV-3453	0.388	0.487	0.181	0.197	0.217	0.156
WV-3454	0.509	0.502	0.260	0.186	0.138	0.064
WV-3455	0.613	0.617	0.342	0.347	0.197	0.155
WV-3456	0.724	0.843	0.468	0.545	0.218	0.223
WV-3457	0.714	0.776	0.367	0.362	0.132	0.096
WV-3458	0.672	0.618	0.251	0.309	0.256	0.180

WV-3459	1.184	1.105	1.097	1.067	0.820	0.975
WV-3460	0.849	0.689	0.436	0.367	0.461	0.382
WV-3461	0.989	1.243	0.471	0.600	0.261	0.198
WV-3462	0.833	1.040	0.417	0.446	0.286	0.120

[6991]

	2		8.25		33	
对照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3437	1.045	1.067	0.564	0.501	0.256	0.181
WV-3438	0.861	0.989	0.935	0.760	1.009	0.982
WV-3439	1.009	1.016	0.770	0.734	0.576	0.530
WV-3440		1.038	1.060	0.982	0.729	0.613
WV-3441	1.082	1.234	0.680	0.903	0.313	0.433
WV-3442	1.120	0.935	0.477	0.643	0.223	0.347
WV-3443	0.477	0.410	0.278	0.204	0.229	0.171
WV-3444	0.714	0.592	0.350	0.396	0.234	0.209
WV-3445	1.304	1.060	0.776	0.760	0.439	0.388
WV-3446	0.849	0.729	0.455	0.430	0.247	0.235
WV-3447	0.786	0.929	0.568	0.604	0.201	0.292
WV-3448	0.776	0.837	0.458	0.568	0.218	0.226
WV-3449	0.776	0.704	0.404	0.449	0.252	0.130
WV-3450	1.084	0.851	1.077	0.839	0.924	0.905

	2		8.25		33	
对照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3423	0.634	0.600	0.407	0.419	0.315	0.280
WV-3424	0.634	0.754	0.350	0.445	0.124	0.286
WV-3425	1.002	1.023	0.729	0.643	0.347	0.345
WV-3426	1.023	0.797	0.487	0.427	0.364	0.367
WV-3427	0.849	0.897	0.709	0.781	0.621	0.572
WV-3428	1.052	1.089	0.831	0.922	0.942	1.002
WV-3429	1.060	0.982	0.588	0.604	0.401	0.340
WV-3430	1.074	1.184	0.935	0.942	0.505	0.449
WV-3431	0.600	0.675	0.391	0.364	0.208	0.237
WV-3432	0.975	0.955	0.630	0.639	0.276	0.326
WV-3433	0.596	0.685	0.240	0.270	0.215	0.146
WV-3434	0.885	0.714	0.261	0.342	0.206	0.193
WV-3435	0.584	0.584	0.350	0.311	0.288	0.261
WV-3436	1.074	0.797	0.760	0.661	0.515	0.477

	2		8.25		33	
对照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3409	0.690	0.498	0.329	0.274	0.488	0.405
WV-3410	0.832	0.936	0.217	0.231	0.241	0.134
WV-3411	0.685	0.588	0.114	0.116	0.037	0.108
WV-3412		0.873	0.383	0.286	0.089	0.070
WV-3413	0.855	0.838	0.336	0.263	0.030	0.071
WV-3414	1.105	1.024	0.798	0.709	0.290	0.333
WV-3415	1.024		0.298	0.185	0.484	0.393
WV-3416	0.541	0.568	0.273	0.260	0.246	0.241
WV-3417	0.734	0.622	0.331	0.137	0.298	0.300
WV-3418	0.530	0.568	0.185	0.114	0.258	0.298
WV-3419	0.962	0.639	0.680	0.588	0.377	0.362
WV-3420		1.113	0.956	0.771	0.375	0.159
WV-3421	0.502	0.443	0.169	0.148	0.218	0.228
WV-3422	0.923	1.083	0.680	0.516	0.365	0.372

[6992]

	2		8.25		33	
对照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3395	0.419	0.247	0.336	0.198	0.338	0.331
WV-3396	1.024	0.982	0.452	0.553	0.249	0.195
WV-3397	0.685	0.976	0.365		0.182	0.096
WV-3398	1.053		0.159	0.273	0.061	0.052
WV-3399	0.357	0.440	0.284	0.141	0.221	0.282
WV-3400	0.867	0.861	0.553	0.458	0.184	0.160
WV-3401	1.252	0.904	0.481	0.383	0.133	0.093
WV-3402	0.437	0.302	0.122	0.096	0.070	0.046
WV-3403	1.176	1.218	1.003	1.144	0.879	0.929
WV-3404	0.195	0.367	0.155	0.135	0.269	0.215
WV-3405	1.024	0.695	0.377	0.258	0.194	0.208
WV-3406	1.287	1.075	1.314	1.201	1.314	0.969
WV-3407	0.949	0.917	0.609	0.498	0.326	0.125
WV-3408	0.239	0.360	0.107	0.187	0.265	0.161

	2		8.25		33	
对照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3381	0.560	0.391	0.103	0.108	0.146	0.199
WV-3382	0.949	1.024	0.393	0.271	0.132	0.211
WV-3383	1.031	0.996	0.617	0.458	0.455	0.133
WV-3384	1.252	1.060	0.402	0.416	0.136	0.133

[6993]

WV-3385	0.962	1.098	0.407	0.410	0.221	0.123
WV-3386	0.680	0.440	0.186	0.246	0.265	0.176
WV-3387	0.269	0.191	0.100	0.067	0.081	0.141
WV-3388	1.168	0.982	0.849	1.053	1.168	0.892
WV-3389	1.083	1.031	1.399	0.879	0.771	0.804
WV-3390	0.676	0.580	0.226	0.265	0.035	0.051
WV-3391	0.505	0.396	0.187	0.153	0.107	0.176
WV-3392	0.462	0.362	0.139	0.116	0.093	0.070
WV-3393	0.273	0.391	0.102	0.111	0.060	0.044
WV-3394	0.509	0.405	0.263	0.133	0.109	0.097

[6994] 表109A.寡核苷酸的活性。

[6995]

浓度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8148	111.7	111.5	102.6	105.8	102.9	103.1	92	96.5	99.6	118.7
Hep3B	97.3	114.3	107.8	106.6	105.8	106.6	90.9	100.8	95.3	105.5
WV-8149	128.4	118	104.2	99.8	104.8	103.2	97.1	102.1	104.6	96.5
Hep3B	135.8	131.3	108.8	108.5	94.5	106.1	107.8	99.3	103.3	102.4
WV-8150	120.7	123.7	115	99.8	98.6	100.9	88.5	92.3	103.1	102
Hep3B	113	111.8	98.4	102.1	102.3	100	103	100.8	104	107.9
WV-8151	112.3	147	108.4	103.4	104.6	104.6	111.1	100.1	102.4	100
Hep3B	119.6	124.3	106.6	101.6	110.1	104.1	113.7	100.3	100.3	104.7
WV-8152	119.1	139.2	113	107	112.7	121	112.4	111.7	88.5	114.7
Hep3B	133.7	149	118.1	103.2	101.7	101.8	102.5	94.6	98.3	104.2
WV-8148	26.6	41.6	64.4	90.6	91.8	86.5	98.2	90.5	99.6	94.1
Huh7	35.5	54	65.7	87.4	85.8	87.5	86.8	100.9	99.3	90.2

WV-8149	23.2	33.1	64.6	83.6	87.2	94.4	82.9	94.8	79.1	92.5
Huh7	27.5	44.3	65.5	89.5	84.5	87.9	82.9	92	94.6	85.1
WV-8150	26.3	26.6	55	80.4	86.7	91.5	86.9	90.1	88.4	84.7
Huh7	20	29.6	52.7	92.1	83.4	91.9	97	84	86.9	93.5
WV-8151	13.4	28.7	59.7	82	90.6	92.4	90.2	84.4	78.1	85.7
Huh7	23.6	32.8	63.6	77.7	101.1	92.6	91.6	100.9	83.4	90.2
WV-8152	13.2	36.7	58.3	90.9	94.4	95.7	76.1	84.3	90.3	85.2
Huh7	18.1	47.5	61	84.7	93.9	86.2	96	92.6	84	90.1

[6996]

nM	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8194	102.9	103.8	85.5	90.8	90.8	102.3	96.8	101.1	95.8	95.5
Hep3B	93.3	95.7	87.8	90	78.5	77.4	86.4	78.1	81	88.2
WV-8195	107.9	103.7	96.6	91.5	91.7	92.1	94.1	105.6	107.4	95.7
Hep3B	123	101.5	92.9	89.4	92	86	88.3	101.9	104.3	99.3
WV-8196	86.5	108.1	106	90.1	96.1	87.3	93.3	87.9	100.1	103.5
Hep3B	112.8	126.8	98.2	86.9	83.2	82.4	88.8	95.5	92.8	101.9
WV-8197	140.8	123.5	108.9	87	91.5	92.8	106.1	98.1	107.7	94.5
Hep3B	143.8	132.1	98.1	85.6	85.3	80.7	84.6	88	95.2	93.5
WV-8198	99.5	101	89.4	85.4	88.6	94.9	88.4	95.8	95	97.2
Hep3B	119.8	90.9	85.3	95.8	93.3	80.1	82.9	82.4	86.9	88
WV-8194	8.1	13.3	32.2	69.5	91.6	100.4	89.2	91.8	90.4	81.5
Huh7	7.4	31.2	38	76	86.9	93.6	92.5	92	87.5	104.3
WV-8195	7.3	27	41.1	64.1	83.2	96.5	95.1	84.7	89.8	87.3
Huh7	14	20	37.1	57.8	95	94.3	85.4	90.7	97.6	85.8
WV-8196	8.9	19.5	26.7	64.4	78.5	88.3	83.2	88.1	81.1	81.1
Huh7	14.3	19.9	37.1	57.3	91.7	91.8	88.5	84.5	84	91.9
WV-8197	4.1	27.3	40.8	65.6	88.8	91.7	95.6	96	90.6	93.3
Huh7	14.8	26.8	44	62.4	83.9	96.5	89.1	97.9	92.9	81.8
WV-8198	7.9	19.9	36.5	68.6	94.6	90.6	90	94	90.9	89.9
Huh7	6.9	26.7	47.9	63.8	83.1	99.5	97.2	97.1	88.1	97.8

浓度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8171	102.4	98.1	108.8	104.7	111.4	107.4	102.2	112	95.9	92.4
Hep3B	94.9	94.6	89.8	102.6	97.2	101.8	96.4	98.9	97.7	90.6
WV-8172	105	105.3	116.3	108.9	120	105.5	101.4	100.9	94.3	99.9
Hep3B	92.8	90.5	92.7	90.1	96.8	90.6	97.9	92.5	96.7	84.7
WV-8173	96.9	90.2	99.1	108.6	107.1	103.6	105.9	100.6	95.6	100.2
Hep3B	104.3	96.4	99	98.2	99.9	103.3	95.7	96.4	97.7	95.1
WV-8174	98	85.2	93.3	96.1	83.8	84.7	83	86.3	93.7	105.9
Hep3B	115.5	112.5	95.7	98.7	86.6	97.4	93.6	82.7	90.4	99.2
WV-8175	98.2	91	90.6	88	95.9	94.2	86.7	96	106.2	91.3
Hep3B	102.6	91.1	89.4	87.1	93.7	98.8	102.7	83.9	95.7	88.1

[6997]

WV-8171	22.1	39.4	56.7	76.8	76	87.5	75.8	95.2	83.1	77.8
Huh7	19.2	58.8	66.5	77.9	89.6	88.9	93.8	91	90.8	97.2
WV-8172	13.9	30	54.5	80.4	88.1	87.6	79.8	85.4	82	98.4
Huh7	20.6	43.1	54.6	78.4	89.4	92.4	93.6	99.8	109.4	105.5
WV-8173	37.2	44.1	78.6	106.3	113.7	106.6	105.3	103.7	97.6	93.3
Huh7	41	75.8	85.6	100.6	111.3	103.2	114.4	117.5	107.3	107.7
WV-8174	30.2	47.6	66.3	69.3	92.1	85.6	85.6	76.1	87.3	89.8
Huh7	19	40.9	52.4	77.2	92.2	96.6	88.8	92	92.1	91.8
WV-8175	11.5	26.5	45.9	69.1	86.1	85.6	82.6	92.9	97	83.7
Huh7	12.5	26.7	45.2	77.6	86.4	94.5	102.9	91.7	92	85.9
nM	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8217	88.4	85.5	87.5	86.9	89.2	90	98.6	98.5	97.1	86.5
Hep3B	93.3	83.5	76.7	80.1	78	77.9	77.6	74.8	79.8	86.6
WV-8218	100.6	94.9	92	93.1	99.6	96	98.2	95.5	92.9	87.4
Hep3B	99.3	96.4	99.2	96.3	95.5	100.8	100.5	93.6	96.7	96.3
WV-8219	147.3	128.9	107.6	106.1	104.8	106.8	98.6	101.5	96.5	110.7
Hep3B	126.8	103.2	94.8	93.5	94.2	96	100.6	103.3	96.7	102.9
WV-8220	104.2	115.4	103.9	97	106.9	102.2	99.4	105.1	99.1	95.3
Hep3B	100	89.8	96.8	95.5	107.4	106.4	104.3	95.9	117	101
WV-8221Hep3B	110.2	104.7	97.7	102.6	104.1	106.4	102.6	100.3	102	98.4
	94.5	98.5	101.6	99.7	99.4	108.4	103	107.1	100.3	103.3
WV-8217	26.8	37.9	58.2	81.9	94	101.3	112	105.2	97.8	28.2
Huh7	27.7	41	57.6	90.7	109.2	102.4	110.5	109.9	105.5	105.2
WV-8218	21.6	45.8	56.1	77.7	86.9	97.3	82.6	88.5	86.1	73.9
Huh7	20.9	28.8	55.3	78.1	106.9	107.3	107.6	95.6	104.1	82.8
WV-8219	31.5	31	42.7	62.7	92	91.7	85.7	75.7	77.2	85.7
Huh7	26	31.8	47.9	75	85.5	92.1	83.6	89.7	93.1	91.3
WV-8220	4.8	16.3	31.8	66.1	78.6	77.8	79.7	71.7	81.1	80.3
Huh7	11.8	30.1	54.4	77.4	105.6	98.6	90.5	85.7	93.9	85.5
WV-8221	6.2	21.4	31.8	48.6	78.3	85.8	75.5	83.8	85.3	93
Huh7	4.6	19.1	35.2	59.6	104.8	105.8	99.2	100.1	93.2	88.7

[6998] 表109B.寡核苷酸的活性。

[6999] Huh7细胞(突变型等位基因)中的IC50：

[7000]

寡核苷酸	IC50(nM)	寡核苷酸	IC50(nM)
WV-8148	7.3	WV-8197	3.2
WV-8149	9.2	WV-8198	3.5
WV-8150	5.5	WV-8217	5.4
WV-8151	7.9	WV-8218	5.9
WV-8152	12.6	WV-8219	3.1
WV-8171	11.2	WV-8220	5.5
WV-8172	5.2	WV-8221	2.6
WV-8173	12	WV-8194	3.5
WV-8174	6.6	WV-8195	3
WV-8175	4.2	WV-8196	2.8

[7001] 表110.寡核苷酸的活性。

[7002] Huh7细胞：

	50	20	8	3.2	1.28	0.512	0.204	0.081	0.032	0.013
WV-3861	23.1	43.8	72.8	101.4	102.4	103.3	85.5	91.9	93.7	92.0
	30.1	52.2	89.3	103.4	95.9	93.4	99.4	104.5	89.7	104.8
WV-7805	8.0	13.3	32.7	65.4	87.0	83.1	91.2	84.1	76.1	85.3
	10.1	22.7	49.1	82.1	87.8	81.8	82.5	77.8	87.9	79.1
WV-7828	5.3	15.3	26.8	60.5	88.1	85.0	92.1	85.8	84.2	90.3
	4.3	10.0	41.1	54.4	79.6	90.2	89.0	90.2	99.3	83.6
WV-7851	4.1	4.4	20.0	42.9	63.8	85.3	77.7	79.3	84.6	93.4
	6.7	6.6	20.3	47.5	86.7	79.7	97.4	97.4	85.0	89.4
WV-8149	18.4	29.4	35.5	71.2	88.8	91.2	75.3	84.9	86.5	90.6
	46.2	21.9	47.2	80.7	86.5	93.9	83.9	90.5	101.4	95.3
WV-8172	20.5	13.7	30.4	53.8	73.3	85.2	74.8	80.7	87.0	84.4
	20.3	21.9	41.3	59.0	78.7	83.5	91.1	92.5	91.8	104.3
WV-8195	23.2	11.4	15.4	64.8	71.9	74.1	82.8	87.0	88.5	76.4
	22.7	14.6	23.5	62.1	80.2	85.0	99.0	99.6	104.0	100.4
WV-8218	6.6	13.1	13.4	53.7	73.0	93.6	94.6	93.8	88.0	92.3
	20.2	14.0	30.6	57.7	97.4	117.6	99.8	101.2	114.2	109.0

[7003]

	50	20	8	3.2	1.28	0.512	0.204	0.081	0.032	0.013
WV-3864	3.7	22.4	60.6	94.6	92.3	99.2	88.2	97.2	92.0	104.1
	18.9	27.5	68.5	114.8	95.1	113.1	100.1	117.6	110.2	118.9
WV-7808	6.6	12.6	34.8	66.1	73.0	88.8	93.9	90.6	91.2	94.2
	6.4	14.2	32.3	80.2	106.0	106.7	107.6	89.2	103.4	97.6
WV-7831	4.8	7.9	27.1	62.1	80.6	82.5	91.4	92.8	93.6	93.7
	8.0	13.1	29.4	62.2	90.7	122.5	105.5	120.7	115.5	97.9
WV-7854	2.0	7.1	21.5	49.2	74.1	83.3	116.8	75.8	83.4	95.0
	5.0	5.3	17.0	50.4	100.7	99.7	103.2	99.8	101.7	90.1
WV-8152		14.4	33.7	80.7	82.8	80.8	84.3	86.5	89.7	88.2
		23.4	40.1	77.3	106.3	96.3	97.7	99.9	97.1	79.5
WV-8175	17.6	13.5	18.2	48.5	69.7	87.0	72.8	91.4	86.5	81.6
	22.4	16.5	19.2	51.1	108.5	89.7	87.4	102.0	91.2	95.4
WV-8198	16.6	8.3	15.1	43.7	78.0	81.9	82.7	75.3	91.5	88.2
	7.1	5.1	23.9	46.3	93.6	103.2	103.6	93.8	125.9	96.0
WV-8221	16.0	9.6	12.4	31.8	73.1	101.6	96.7	77.9	86.7	94.3
	13.0	10.9	16.2	44.1	85.5	102.0	110.9	123.8	101.9	102.9

[7004] 表111.寡核苷酸的活性。

[7005] 还制备和测试了若干种具有无碱基位点的PNPLA3 ssRNAi剂，特别是(磷烷基(phosphaneyl))氧基)丙-1-醇(PS)或3′-(磷烷基)氧基)四氢呋喃。示出了以2nM施用寡核苷酸的结果，并且还在0、0.05、0.128、0.32和0.8nM下测试了寡核苷酸(数据未示出)。数字是近似值并且表示残余的PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1)，其中100将表示100％残余的mRNA水平(0％敲低)，并且0将表示0％残余的mRNA水平(100％敲低)。在本文的各个表中，除

非另外指出，否则测量mRNA的水平。

[7006]

寡核苷酸	2nM	寡核苷酸	2nM
WV-4098	30	WV-9277	44
WV-9273	72	WV-9278	55
WV-9274	73	WV-9279	39
WV-9275	74	WV-9280	82
WV-9276	52	WV-9281	68

[7007] 表112.寡核苷酸的活性。

[7008] 还制备和测试了若干种具有C3修饰的APOC3 ssRNAi剂。示出了以2nM施用寡核苷酸的结果，并且还在0、0.05、0.128、0.32和0.8nM下测试了寡核苷酸(数据未示出)。数字是近似值并且表示残余的PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1)，其中100将表示100％残余的mNA水平(0％敲低)，并且0将表示0％残余的mRNA水平(100％敲低)。在本文的各个表中，除非另外指出，否则测量mRNA的水平。

[7009]

寡核苷酸	2nM	寡核苷酸	2nM
WV-4098	31	WV-4098	31
WV-9261	62	WV-9272	81
WV-9262	69	WV-9284	75
WV-9263	72		
WV-9264	62		
WV-9265	56		
WV-9266	64		
WV-9267	43		
WV-9268	69		
WV-9269	71		

[7010] 表113.寡核苷酸的活性。

[7011] 示出了25nM的数据，还在0、1.6和6.2nM下测试了寡核苷酸(数据未示出)。在原代食蟹猴肝细胞中体外测试了寡核苷酸。

[7012]

寡核苷酸	25nM
WV-3421	13
WV-9434	63
WV-9439	55
WV-9444	37
WV-3421	12
WV-9435	62
WV-9440	37
WV-9445	34
WV-3421	17
WV-9431	92

WV-9436	70
WV-9441	73
WV-9432	53
WV-9437	36
WV-9442	54
WV-9433	77
WV-9438	44
WV-9443	69

[7013] 表114.寡核苷酸的活性。

[7014] 原代食蟹猴肝细胞。示出了4nM的数据。还在0、0.1、0.25、0.66、1.6和10nM下测试了寡核苷酸(数据未示出)。数字表示残余的PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1),并且数字是近似值。

[7015]

	Hep3b(野生型)	Huh7(突变型)
WV-9890	88	37
WV-12100	103	27
WV-9893	67	10
WV-12101	69	8

[7016] WV-9893和WV-12101具有不对称格式。

[7017] 测试了另外的具有不对称格式但是立体随机的寡核苷酸,其在P9/P12(位置9和12)处具有双突变。WV-8609、WV-8847、WV-8848、WV-8849的IC50均为约4至5nM。

[7018] 表115A.寡核苷酸的活性。

[7019] 在第2天在大鼠肝匀浆中测试了若干种PNPLA3寡核苷酸(其中一些具有不对称结构)的稳定性。数字表示剩余的全长寡核苷酸的百分比;数字是近似值。

[7020]

WV-7805	58
WV-8603	46
WV-8608	73
WV-9889	69
WV-9890	76
WV-8609	26
WV-8601	61
WV-8605	65
WV-8606	105
WV-9891	43
WV-9892	52
WV-9893	115

[7021] 表115B.寡核苷酸的活性。

[7022] 还制备了若干种寡核苷酸,其靶向不同基因因子XI(FXI或F11)的小鼠同源物,并包含附加的组分,所述组分使作为GalNAc或PFE配体的三天线、双天线或单天线配体。将这些以0.3、1或3mpK QDx3施用于小鼠。下面的数字表示mFXI/mHPRT1 mRNA相对于3mpk的对照

的水平。还以0.3和1mpk向小鼠施用寡核苷酸(数据未示出)。

[7023]

寡核苷酸	配体	mFX1/mHPRT1
WV-3969	Tri-GalNAc	23
WV-5287	Tri-PFE配体	22
WV-7299	Bi-GalNAc	22
WV-7300	Bi-PFE配体	20
WV-7297	Mono-GalNAc	74
WV-7298	Mono-PFE配体	43

[7024] 表115C.寡核苷酸。

[7025]

寡核苷酸	序列	裸序列	立体化学
WV-7297	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX

[7026]

WV-7298	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7299	Mod040L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7300	Mod041L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-5287	Mod034L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX

[7027] 此表中的各种组分(例如,*、Mod038等)与表1A中的那些组分相同。所有这些寡核苷酸都是单链的,尽管所述序列被分成多行用于格式化。

[7028] 构建了包含三天线、双天线或单天线配体的各种APOC3寡核苷酸,所述配体是PFE配体或GalNAc。此类寡核苷酸包括:

[7029] 表115D.寡核苷酸。

[7030]

寡核苷酸	配体
WV-6558	Tri-GalNAc
WV-9542	Tri-PFE
WV-9543	Bis-GalNAc
WV-9544	Bis-PFE
WV-9545	Mono-GalNAc
WV-9546	Mono-PFE

[7031]

WAVE ID	序列	裸序列	立体化学
WV-6558	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS

[7032]

WAVE ID	序列	裸序列	立体化学
WV-9542	Mod083L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9543	Mod079L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9544	Mod080L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9545	Mod081L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9546	Mod082L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS

[7033] 此表中的各种组分(例如,*、Mod083等)与表1A中的那些组分相同。所有这些寡核苷酸都是单链的,尽管所述序列被分成多行用于格式化。

[7034] 表115E.寡核苷酸的活性

[7035] 所有寡核苷酸在第1天以3mg/kg单剂量(皮下)施用于动物。此外,WV-6558和WV-9542也在第1天以1mg/kg单剂量(皮下)施用于动物。在第0、8、15、22、29、36、43和50天收集血清。每组含有5只动物。PBS和WV-8877(其靶向不是APOC3的基因)是阴性对照。

[7036] 数字表示相对的APOC3蛋白质水平,其中1.00表示相对于PBS的100%。

[7037] 在包括这一研究在内的各种体内研究中，测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[7038]

天数	0	8	15	22	29	36	43	50
	1.52	0.95	1.50	0.56	0.96	1.07	1.57	1.74
	0.59	0.73	0.74	0.87	0.90	0.90	0.73	0.71
	1.21	0.99	1.10	1.34	0.89	0.82	0.62	0.78
	0.67	1.14	0.89	0.99	0.89	0.86	0.95	0.86
PBS	1.01	1.20	0.76	1.24	1.35	1.36	1.13	0.91
	1.56	1.24	1.67	1.59	2.37	1.56	1.47	2.27
	0.78	0.73	0.85	0.80	1.15	0.61	0.75	1.19
	1.08	0.81	1.42		1.84	1.21	1.73	3.05
	0.71	1.21	0.74	0.62	1.02	1.07	0.95	1.48
WV-8877	1.28	1.21	0.60	0.80	1.13	1.50	0.86	
	2.74	0.06	0.05	0.06	0.11	0.38	0.69	1.43
	1.15	0.17	0.05	0.04	0.09	0.27	0.01	0.81
	0.38	0.04	0.05	0.10	0.18	0.45	0.53	1.07
	0.44							
WV-6558	0.41	0.04	0.04	0.08	0.09	0.11	0.13	0.22
	1.10	0.23	0.05	0.07	0.13	0.23	0.32	0.78
	0.71	0.03	0.02	0.04	0.06	0.09	0.20	0.28
	0.59	0.05	0.04	0.08	0.16	0.72	0.90	0.80
	0.32	0.03	0.02	0.04	0.09	0.37	0.54	0.55
WV-9542	0.40	0.03	0.03	0.06	0.21	0.39	0.49	0.58
	0.48	0.03	0.05	0.09	0.08	0.21	0.27	0.49
	1.19	0.06	0.06	0.09	0.06	0.09	0.57	0.96
	0.79	0.05	0.04	0.17	0.06	0.15	0.42	0.80
	0.79	0.09	0.03	0.28	0.20	0.17	0.28	0.59
WV-9543	0.48	0.04	0.02	0.08	0.06	0.12	0.17	0.32
	0.91		0.04	0.06	0.06	0.19	0.26	0.67
	0.94	0.10	0.03	0.08	0.09	0.15	0.34	0.76
	1.72	0.19	0.04	0.07	0.09	0.25	0.60	0.83
	1.92	0.28	0.07	0.10	0.11	0.13	0.26	0.56
WV-9544	0.81	0.04	0.05	0.11	0.12	0.20	0.32	0.73
	0.49	0.03	0.07	0.16	0.21	0.32	0.66	0.60
	1.14	0.22	0.04	0.10	0.15	0.58	0.76	0.97
	0.58	0.03	0.04	0.15	0.27	0.67	1.16	0.97
	0.64	0.03	0.04	0.19	0.42	0.98	1.38	0.96
WV-9545	0.60	0.05	0.03	0.08				
	3.33	0.20	0.06	0.27	0.24	0.49	1.13	1.31
	1.03	0.11	0.04	0.09	0.14	0.46	0.55	0.68
	1.20	0.28	0.12	0.20	0.31	0.95	1.75	1.39
	0.71	0.15	0.04	0.19	0.39	0.26	0.75	0.36
WV-9546	0.18	0.04	0.02	0.20	0.28	0.21	0.56	0.56

[7039] 表115F.部分I.肝脏中的寡核苷酸积累

[7040] 在单次3mg/kg剂量30分钟之后，还分析了肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[7041]

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	2.95	1.73	3.52	3.82	2.02	4.27
0	2.46	1.69	2.49	4.19	1.99	1.37
0	2.48	0.45	1.14	2.74	1.30	1.29
0	1.85	1.09	2.12	2.26	1.14	1.25
0	1.79	1.43	4.26	1.88	1.07	0.82

[7042] 在同一实验中:在单次1mg/kg剂量30分钟之后,还分析了WV-6558和WV-9542在肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。

[7043]

PBS	WV-6558 1 mpk	WV-9542 1 mpk
0	1.92	0.46
0	1.77	1.08
0	1.43	0.56
0	0.68	0.30
0	0.18	0.67

[7044] 表115F.部分II.肝脏中的寡核苷酸积累

[7045] 在单次3mg/kg剂量8天之后,还分析了肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。测试的动物是表达人APOC3基因的转基因小鼠。

[7046]

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	3.30	2.93	6.83	4.56	3.55	3.83
0	3.49	2.20	6.56	4.45	2.23	4.05
0	3.18	1.34	4.58	2.72	1.94	2.28
0	2.41	1.61	3.87	2.31	3.03	2.12
0	1.43	2.90	4.10	2.36	1.85	3.50

[7047] 在同一实验中:在单次1mg/kg(1mpk)剂量8天之后,还分析了WV-6558和WV-9542在肝脏中的寡核苷酸积累。数字表示μg寡核苷酸/g组织。

[7048]

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	0.72	1.08
0	0.74	1.20

[7049]

0	0.60	0.75
0	0.55	0.57
0	0.63	0.63

[7050] 数据示出了与APOC3寡核苷酸缀合的各种配体的功效;这些相同的配体也可以缀合到PNPLA3寡核苷酸上。

[7051] 表116.寡核苷酸的活性。

[7052] 在大鼠肝匀浆中测试了各种PNPLA3 RNAi剂的稳定性。数字表示在第5天剩余的全长寡核苷酸的百分比;还在第2天测试了寡核苷酸(数据未示出);并且数字是近似值。一些寡核苷酸包含5′-DNA-T,而一些寡核苷酸包含5′-Rc-Me-T。

[7053]

WV-8095	62
WV-9495	61
WV-9499	86
WV-8701	49
WV-9496	71
WV-9500	99

[7054] 表117.寡核苷酸的活性。

[7055] 还测试了各种具有附加的组分(三天线GalNAc缀合物)的PNPLA3寡核苷酸的功效。在Huh7-148 OE细胞(其包含PNPLA3突变型等位基因)上在10nM下在体外测试了寡核苷酸。数字表示PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1),并且数字是近似值。在许多情况下,寡核苷酸在食蟹猴(非人灵长类动物或NHP)肝细胞中未表现出野生型PNPLA3的显著敲低。例如,当在高达10nM下进行测试时,WV-8132、WV-8600、WV-9868和WV-9860在食蟹猴(非人灵长类动物或NHP)肝细胞中未表现出野生型PNPLA3的显著敲低(数据未示出)。

[7056] 表118.寡核苷酸的活性。

[7057] 用寡核苷酸处理之后,在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7058]

阴性对照	100	阴性对照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-7805	20	WV-8600	47
WV-8132	54	WV-8564	47
WV-8566	67	WV-8596	62
WV-8599	82	WV-8597	38
WV-9859	56		
WV-9670	57		

[7059]

阴性对照	100	阴性对照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-9868	48	WV-9860	65
WV-9869	50	WV-9861	58
WV-9870	53	WV-9862	62

[7060] 表119.寡核苷酸的活性。

[7061] 在体外RNA酶H测定中测试各种PNPLA3寡核苷酸。

[7062] 将PNPLA3寡核苷酸在靶RNA的存在下温育,所述靶RNA是野生型等位基因(WV-8808)或148等位基因(WV-8807)。数字表示剩余的靶RNA(WV-8808或WV-8807)的百分比。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7063]

时间(分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-7805+WV-8807	100.0	94.1	93.4	88.6	90.6	82.8	74.5	73.4
WV-8603+WV-8807	100.0	93.1	89.7	84.4	91.0	82.4	73.0	66.4
WV-8608+WV-8807	100.0	95.4	92.2	89.8	87.4	81.4	79.7	72.1
WV-9889+WV-8807	100.0	90.9	87.7	81.9	85.7	74.4	72.9	66.4
WV-9890+WV-8807	100.0	92.7	89.6	85.4	88.7	77.0	75.8	66.8
WV-7805+WV-8808	100.0	99.5	97.7	98.1	96.9	96.2	95.6	93.4
WV-8603+WV-8808	100.0	102.2	99.4	100.3	99.1	98.5	99.2	95.6
WV-8608+WV-8808	100.0	98.8	97.5	96.9	95.9	96.9	95.5	94.1
WV-9889+WV-8808	100.0	99.9	99.2	99.5	98.6	97.8	97.2	96.3
WV-9890+WV-8808	100.0	107.5	100.7	100.8	99.1	104.2	98.3	97.5
时间(分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60

[7064]

WV-8601+WV-8807	100.0	93.1	90.9	90.4	91.4	88.2	85.6	80.1
WV-8605+WV-8807	100.0	98.3	96.0	96.4	96.0	96.0	87.1	86.7
WV-8606+WV-8807	100.0	90.1	91.6	90.7	90.9	86.6	82.4	79.1
WV-8609+WV-8807	100.0	92.1	89.0	83.8	85.5	75.6	75.7	69.0
WV-8601+WV-8808	100.0	99.0	100.2	100.2	97.8	97.6	97.2	94.1
WV-8605+WV-8808	100.0	100.7	99.7	100.9	98.4	99.1	98.5	94.6
WV-8606+WV-8808	100.0	101.2	97.6	98.1	96.3	97.0	96.5	93.9
WV-8609+WV-8808	100.0	96.7	93.7	98.6	96.8	95.6	96.2	94.5
时间(分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9891+WV-8807	100.0	91.6	88.3	86.1	87.9	79.8	75.6	75.2
WV-9892+WV-8807	100.0	93.2	86.9	83.5	84.3	74.2	64.2	58.6
WV-9893+WV-8807	100.0	94.6	88.6	86.6	88.6	77.4	69.0	65.6
WV-9891+WV-8808	100.0	98.3	98.6	96.9	95.0	94.2	92.8	89.8
WV-9892+WV-8808	100.0	100.7	101.8	100.7	99.3	97.9	97.4	95.7
WV-9893+WV-8808	100.0	100.1	100.3	100.2	99.3	96.3	96.1	93.5
时间(分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9894+WV-8807	100.0	96.2	90.1	85.1	84.7	79.5	76.8	74.9
WV-9895+WV-8807	100.0	97.0	92.5	87.1	84.3	77.0	71.8	70.7
WV-9896+WV-8807	100.0	98.2	93.2	86.0	81.8	74.8	69.2	70.0
WV-9894+WV-8808	100.0	98.8	97.1	97.4	96.1	94.0	95.4	91.4
WV-9895+WV-8808	100.0	99.9	97.1	98.5	99.3	96.1	96.4	93.6
WV-9896+WV-8808	100.0	99.2	99.0	98.3	96.4	95.6	93.8	90.6

[7065] PNPLA3寡核苷酸WV-980、WV-9893、WV-8606和WV-7805还显著降低了具有PNLA3 148突变的Huh7细胞中的PNPLA3 148突变mRNA水平(相对于HPRT1,在12.5nM下达到约25%至55%的残余的突变型PNPLA3),但是这些寡核苷酸并没有显著降低具有野生型PNPLA3的Huh7细胞中的野生型PNPLA3水平(在12.5nM下约有90%或更多的残余野生型PNPLA3水平)。

[7066] 表120.寡核苷酸的活性。

[7067] 用寡核苷酸处理之后,在48小时在Hep3B细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,1.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7068]

浓度(nM) (exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
	0.059	0.193	0.568	0.809	0.809	0.917	1.032	0.983
WV-3380	0.092	0.365	0.720	0.862		1.004	1.121	
	0.379	0.444	0.673	0.790	0.870	0.870	0.993	0.933
WV-3986	0.486	0.551	0.752	0.901	1.007	0.939	0.876	1.140
	0.400	0.521	0.742	0.870	0.959	0.889	0.986	0.952
WV-3987	0.451	0.594	0.914	0.966	1.086	0.972	1.021	1.072
	0.496	0.521	0.742	1.021	0.946	1.079	0.907	0.959
WV-3988	0.328	0.615	0.920	1.057	1.064	0.979	0.901	1.133

[7069]

浓度(nM) (exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
	0.115	0.165	0.438	0.795	0.882	1.028	1.086	0.986
WV-3393	0.080	0.218	0.555	0.835	0.952	1.064	0.933	1.057
	0.316	0.279	0.547	0.790	0.852	0.993	0.966	1.000
WV-3989	0.295	0.412	0.651	0.889	1.049	1.140	0.986	1.173
	0.259	0.444	0.624	0.979	1.109	1.021	1.007	0.993
WV-3990	0.274	0.559	0.779	0.959	1.079	1.042	1.049	1.164

[7070] 表121.寡核苷酸的活性。

[7071] 用寡核苷酸处理之后,在48小时在Hep3B细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,1.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7072]

浓度(nM) (exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
	0.146	0.207	0.457	0.907	0.933	0.959	0.939	0.952
WV-3402	0.104	0.319	0.697	0.914	0.926	1.028	1.094	1.102
	0.216	0.423	0.582	0.858	0.907	0.966	0.870	0.966
WV-3991	0.303	0.500	0.722	1.049	0.895	0.979	1.042	1.035
	0.303	0.384	0.594	0.823	0.818	0.907	0.847	0.852
WV-3992	0.321	0.423	0.673	0.914	0.933	0.907	0.959	1.057

[7073] 表122.寡核苷酸的活性。

[7074] 用寡核苷酸处理之后,在48小时在Hep3B细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,1.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7075]

浓度 (nM) (exp 10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
	0.091	0.205	0.527	0.811	1.070	0.881	0.977	0.971
WV-3387	0.081	0.135	0.391	0.851	1.033	0.964	0.944	1.070
WV-3993	0.998	0.912	1.026	1.062	1.308	1.019	1.019	0.957

[7076]

	0.869	0.912	1.123	1.077	1.084	1.048	1.055	1.100
	0.944	0.991	1.195	1.040	1.107	1.012	1.123	0.971
WV-3994	0.857	0.991	1.146	1.077	1.092	1.138	1.033	1.154

[7077] 表123.寡核苷酸的活性。

[7078] 用寡核苷酸处理之后，在48小时在Hep3B细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中，1.00表示用寡核苷酸处理之后的100％PNPLA3 mRNA水平，并且0.00代表0％PNPLA3 mRNA。

[7079]

浓度(nM) (exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
	0.176	0.264	0.502	0.912	0.944	1.170	1.077	0.887
WV-3391	0.141	0.230	0.531	0.788	1.040	1.146	1.005	1.005
	0.925	1.026	0.977	1.131	1.162	0.984	1.123	0.811
WV-3995	0.751	0.957		1.123		1.162	1.062	0.971
	0.893	0.899	0.833	0.991	1.203	1.146	1.138	0.964
WV-3996	0.875	0.899	0.851	1.187		1.123	1.040	1.131

[7080] 表124.寡核苷酸的活性。

[7081] 用寡核苷酸处理之后，在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中，100.00表示用寡核苷酸处理之后的100％PNPLA3 mRNA水平，并且0.00代表0％PNPLA3 mRNA。

[7082]

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
对照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6585	58.8	56.9	71.3	90.8	89.4	79.0
WV-6586	82.1	53.7	82.5	79.5	89.0	66.2
WV-6587	49.9	45.3	103.1	56.0	74.7	77.9
WV-6588	58.6	60.9	82.1	84.9	86.5	85.3
WV-6589	61.8	51.3	92.2	94.4	77.8	83.5
WV-6590	63.7	64.3	62.9	83.9	85.5	60.8
WV-6591	83.3	71.4	74.7	75.2	76.3	94.2
WV-6592	49.7	39.8	51.4	40.4	54.3	39.4
WV-6593	68.1	77.7	58.3	89.3	64.6	70.7
WV-6594	82.1	53.7	58.7	59.1	61.6	62.2
WV-4054	58.7	35.6	55.3	49.8	66.0	60.3
WV-6595	40.9	52.4	58.0	54.5	60.5	56.2
WV-6596	48.6	40.2	57.2	49.4	46.9	49.2
WV-6597	27.7	31.4	41.8	52.7	61.3	45.0

[7083]

WV-6598	40.1	35.4	59.1	53.6	44.5	42.3
WV-6599	37.3	54.3	73.0	61.8	76.6	69.6
WV-6600	64.7	67.5	88.7	105.6	95.3	115.7
WV-6601	74.2	48.0	64.4	51.4	97.0	81.9
WV-6602	64.7	51.6	64.0	63.3	95.8	64.1
WV-6603	57.8	40.4	85.7	73.9	67.1	71.1
WV-6604	50.7	50.5	57.8	47.0	72.0	47.1
WV-6605	52.1	52.5	58.2	57.8	58.9	57.8
WV-6606	27.1	56.6	52.4	51.1	77.7	53.9
WV-6607	35.7	41.6	44.0	37.0	76.2	53.7

[7084] 表125.寡核苷酸的活性。

[7085] 用寡核苷酸处理之后,在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7086]

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
对照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6608	74.0	71.3	64.3	80.2	90.8	81.4
WV-6609	88.6	51.9	71.6	57.7	66.3	61.2
WV-6610	51.1	59.5	65.1	51.7	61.2	60.6
WV-6611	40.9	47.5	61.7	57.3	63.2	75.1
WV-6612	50.9	59.8	50.6	53.3	75.4	54.3
WV-6613	39.0	49.1	49.5	35.6	53.8	43.5
WV-6614	51.6	65.2	43.6	59.6	47.8	67.1
WV-6615	45.7	70.0	40.0	41.6	44.1	53.2
WV-5305	61.4	82.3	73.1	100.3	83.3	101.0
WV-6616	63.6	49.3	67.0	74.3	62.0	70.1
WV-6617	67.5	45.2	44.0	54.6	54.9	59.2
WV-6618	53.4	44.2	45.4	46.4	66.5	32.9
WV-6619	56.7	28.9	64.4	50.3	49.7	42.9
WV-6620	61.8	55.6	57.8	90.1	37.8	52.5
WV-6621	63.3	51.1	55.0	73.3	31.4	54.7
WV-6622	67.5	34.7	55.2	48.0	27.4	61.7
WV-6623	57.1	56.5	73.3	88.7	78.4	95.9

[7087] 表126.寡核苷酸的活性。

[7088] 用寡核苷酸处理之后,在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7089]

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
对照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6624	59.2	71.5	52.2	78.3	64.7	59.0
WV-6625	53.7	50.7	49.4	41.9	53.1	51.1
WV-6626	62.3	58.2	65.0	70.4	39.7	53.9
WV-6627	57.5	51.1	66.9	59.1	49.2	52.9
WV-6628	44.8	48.6	61.5	59.8	50.4	63.3
WV-6629	61.4	54.4	59.5	86.7	52.5	58.3
WV-6630	40.8	54.1	44.5	46.3	56.3	54.3
WV-6631	61.0	61.4	47.6	111.2	75.1	70.1
WV-6632	67.5	96.3	93.1	79.0	84.8	86.5
WV-6633	61.1	56.4	51.8	37.1	40.6	46.0
WV-6634	66.7	65.7	52.8	51.9	39.1	39.0
WV-6635	90.3	63.6	72.6	68.6	66.7	70.6
WV-6636	68.0	40.3	57.7	55.9	45.1	50.6
WV-6637	68.0	46.2	46.9	60.4	40.2	69.4
WV-6638	46.2	38.0	64.8	41.3	40.3	32.9

[7090] 表127.寡核苷酸的活性。

[7091] 用寡核苷酸处理之后,在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7092]

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
对照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6639	94.8	81.0	113.1	90.2	68.5	69.4
WV-6640	91.3	78.0	60.4	87.5	87.7	61.7
WV-6641	76.4	113.6	83.1	87.6	59.6	65.0
WV-6642	95.0	104.3	90.6	98.5	74.8	73.5
WV-6643	126.6	90.1	96.8	77.1	60.0	75.3
WV-6644	125.8	94.5	89.9	85.1	81.4	63.5
WV-6645	93.1	74.3	97.7	66.4	68.9	40.8
WV-6646	83.5	80.4	85.1	60.9	56.7	33.7
WV-6647	92.9	77.8	91.8	79.8	125.9	62.3
WV-6648	104.4	88.7	92.0	111.5	67.3	73.3
WV-6649	106.9	85.8	79.7	85.5	78.4	74.5

[7093]

WV-6650	94.6	79.2	87.4	91.5	66.5	97.9
WV-6651	116.4	74.8	92.2	96.8	58.0	57.3
WV-6652	114.1	70.2	110.9	94.0	88.6	66.4
WV-6653	116.1	89.1	90.0	100.0	77.3	72.9
WV-6654	84.9	99.0	101.1	128.1	67.4	70.9
WV-6655	102.0	99.5	116.9	83.8	114.7	85.6
WV-6656	115.3	119.9	114.7	85.2	101.0	108.4
WV-6657	88.6	94.1	114.1	109.7	94.6	100.4
WV-6658	114.4	92.2	131.2	134.7	133.3	90.6
WV-6659	116.9	104.2	122.1	96.6	99.8	122.3
WV-6660	104.7	79.5	124.1	100.2	79.7	88.5

[7094] 表129.寡核苷酸的活性。

[7095] 用寡核苷酸处理之后,在细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7096]

	0	0.1nM	0.4 nM	3.0 nM	12.5 nM
WV-4098	96.1	76.8	61.7	58.2	53.6
	105.7	73.2	58.3	47.9	57.9
WV-7776	107.4	92.5	117.0	85.0	74.7
	85.4	93.1	102.7	73.4	62.5
WV-7777	107.4	107.4	88.2	63.2	71.7
	90.9	90.9	73.4	73.1	59.8

[7097] 表130.寡核苷酸的活性。

[7098] 在Huh7细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。示出了残余的PNPLA3 mRNA水平,其中PNPLA3相对于HPRT1。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7099]

	WV-4098	WV-7465	WV-8076
0	103.4	112.5	101.0
	86.2	95.5	109.7
0.02 nM	82.5	62.8	67.2
	91.2	61.6	79.1
0.1 nM	54.4	39.5	46.5
	56.3	48.4	72.2
0.4 nM	49.6	31.2	46.6
	48.1	42.7	43.9
3.125 nM	21.9	39.2	82.0

[7100]

	33.7	37.1	79.7

[7101] 表131.寡核苷酸的活性。

[7102] 在Huh7细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。示出了残余的PNPLA3 mRNA水平,其中PNPLA3相对于HPRT1。在此表中,100.00表示用寡核苷酸处理之后的100%PNPLA3 mRNA水平,并且0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

[7103]

	WV-4098	WV-8080	WV-8081
	103.4	83.3	79.2
0	86.2	109.8	89.9
0.02	82.5	58.1	97.2
nM	91.2	89.1	92.4
	54.4	71.2	91.7
0.1 nM	56.3	72.1	95.5
	49.6	79.8	94.4
0.4 nM	48.1	97.9	108.2
3.125	21.9	59.3	115.6
nM	33.7	62.0	122.4

[7104] 表132.寡核苷酸的活性。

[7105] 在Huh7细胞中体外测试各种PNPLA3寡核苷酸。示出了残余的PNPLA3 mRNA水平，其中PNPLA3相对于HPRT1。在此表中，100.00表示用寡核苷酸处理之后的100％PNPLA3 mRNA水平，并且0.00代表0％PNPLA3 mRNA。

[7106]

	WV-4098	WV-8077	WV-8078	WV-8079
	103.4	108.4	94.0	80.9
0	86.2	107.6	98.3	87.7
0.02	82.5	102.1	96.4	71.1
nM	91.2		99.8	69.3
	54.4	87.6	93.9	75.6
0.1 nM	56.3	87.9	118.3	97.5
	49.6	83.4	91.0	88.6
0.4 nM	48.1	97.1	116.6	120.6
3.125	21.9	79.8	73.7	105.4
nM	33.7	74.8	87.7	

[7107] 表133.寡核苷酸的活性。

[7108] 在Huh7细胞中测试各种PNPLA3寡核苷酸。示出了残余的PNPLA3 mRNA水平，其中PNPLA3相对于HPRT1。在此表中，100.00表示用寡核苷酸处理之后的100％PNPLA3 mRNA水平，并且0.00代表0％PNPLA3 mRNA。

[7109]

	WV-4098	WV-7465
	103.4	112.5
0	86.2	95.5
0.02	82.5	62.8
nM	91.2	61.6
	54.4	39.5
0.1 nM	56.3	48.4
	49.6	31.2
0.4 nM	48.1	42.7
3.125	21.9	39.2
nM	33.7	37.1

[7110] 还在体外测试了若干种PNPLA3寡核苷酸的细胞因子释放，包括WV-8061、WV-8291、WV-8698和WV-8700。4种PNPLA3 ssRNAi剂均未在任何供体样品中诱导细胞因子释放(IL-1

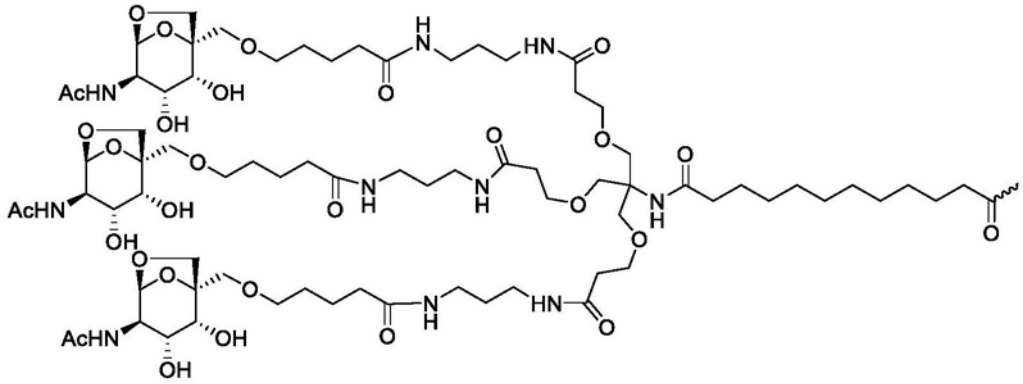
β、IL-6、MCP-1、IL-12p40、IL-12p70、IL-1α、MIP-1α、MIP-1β、TNFα)。相反,即使在低浓度(0.78ug/ml)下,阳性对照也诱导细胞因子活化。

[7111] 实施例27.寡核苷酸的示例性的附加的组分。

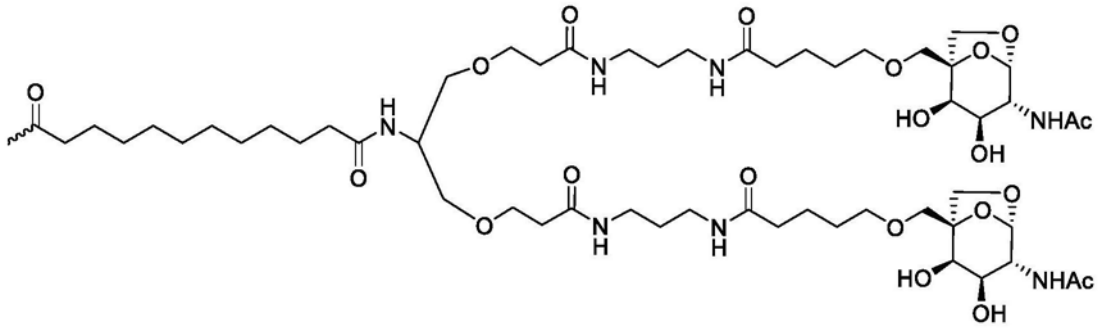
[7112] 设计和构建了各种包含各种附加的组分的寡核苷酸。本文所述的各种另外的PNPLA3寡核苷酸也可以与这些附加的组分缀合。

[7113] 这些附加的组分包括本文列出的那些组分:

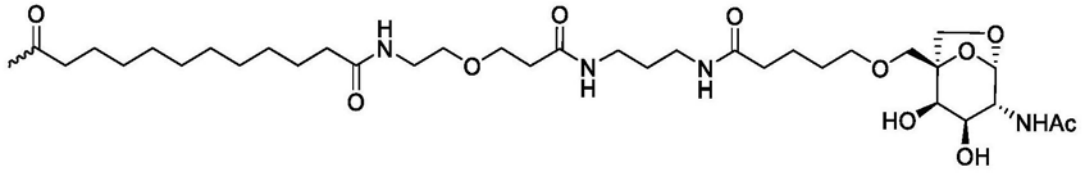
[7114] 三天线配体也称为Tri-PFE ASPGR配体或Tri-PFE配体或Tri-PFE:

[7115] 

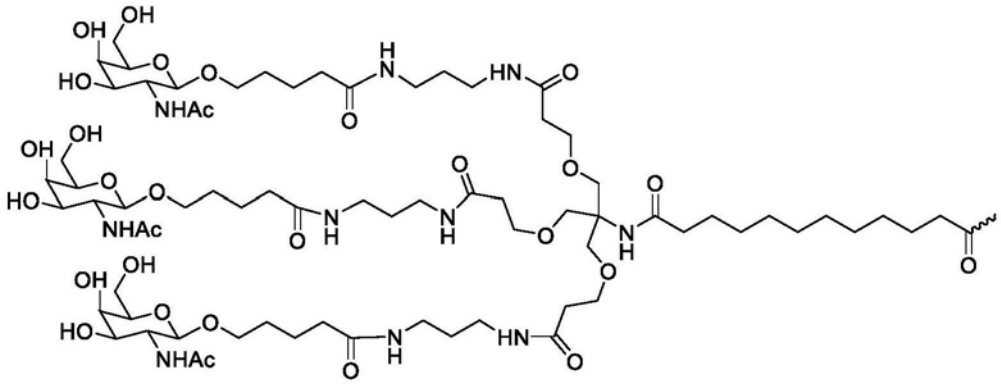
[7116] 双天线(或二天线)配体,也称为双(或二)天线PFE配体或双(或二)天线PFE ASPGR配体或双-PFE:

[7117] 

[7118] 单天线配体,也称为单天线PFE配体或单天线PFE ASPGR配体或单PFE:

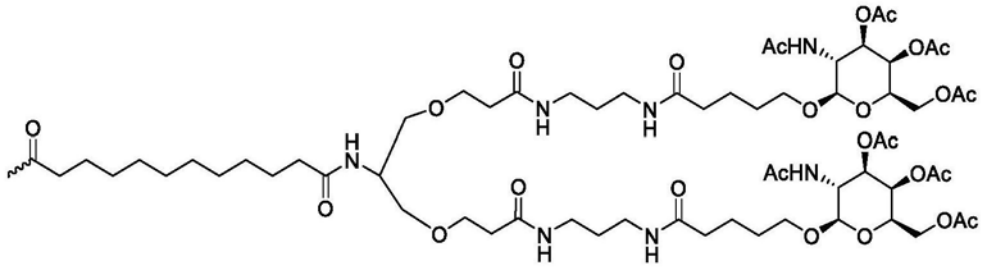
[7119] 

[7120] 三天线GalNAc或Tri-GalNAc:

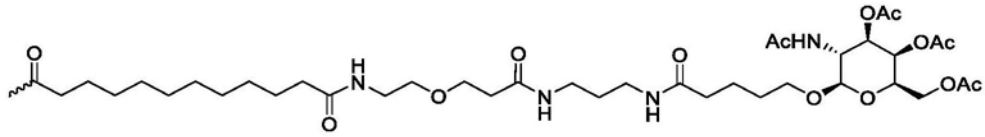
[7121] 

[7122] 以下的受保护的型式：

[7123] 双天线(或二天线)GalNAc或bis-GalNAc：

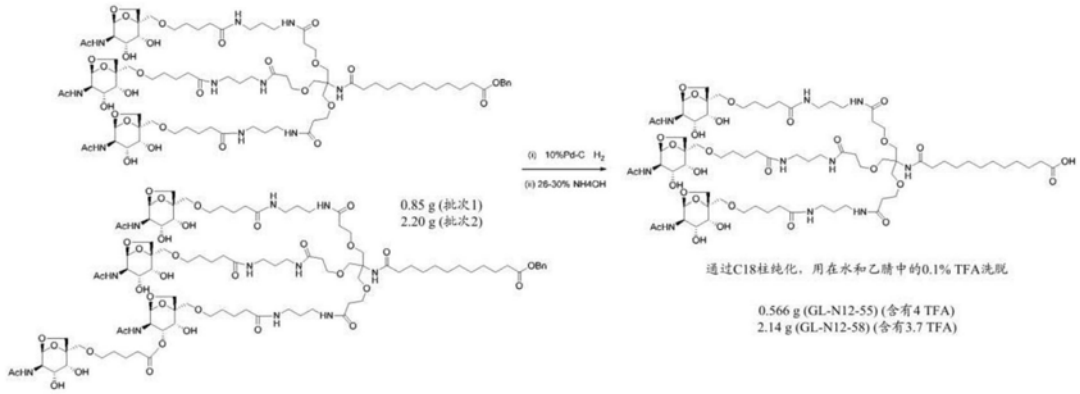
[7124] 

[7125] 单天线GalNAc或Mono-GalNAc：

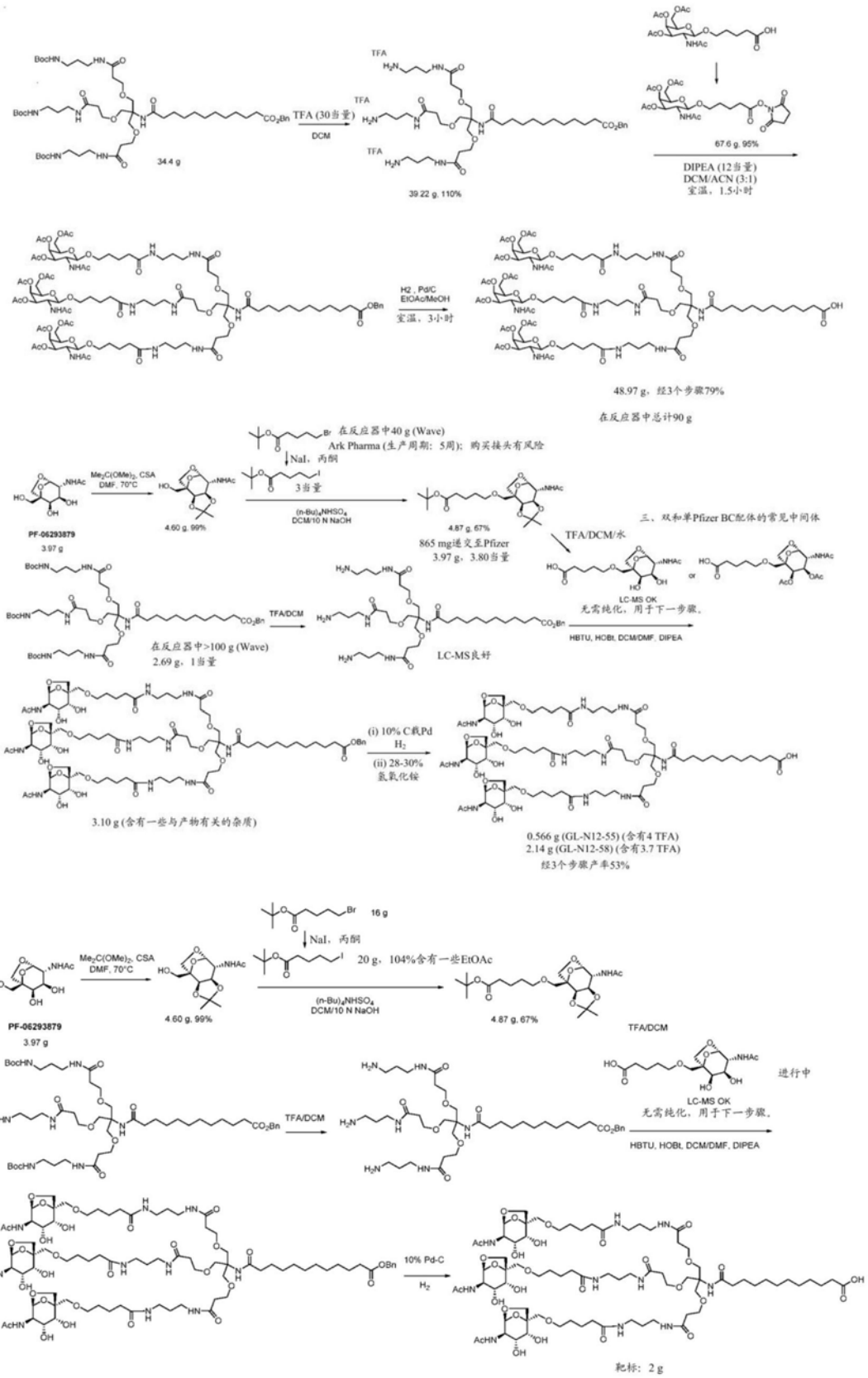
[7126] 

[7127] 这些结构表示受保护的型式，因为它们包含-OAc(-O-乙酸酯基团)。在一些实施方案中，在化合物与寡核苷酸缀合后的去保护过程中除去Ac基团。在一些实施方案中，例如，如实施例37B中所述，用浓缩的氢氧化铵进行去保护。在这些结构的去保护版本中，-OAc被-OH替代。

[7128] 下面描述了用于生产各种附加的组分的过程的一些非限制性实例：

[7129] 

[7130]



[7131] 本文所述的各种附加的组分可以与所述的各种寡核苷酸缀合。

[7132] 实施例37.寡核苷酸的合成

[7133] 本文描述了各种寡核苷酸的合成。WV寡核苷酸名称后小数点后的两位数字表示批

号。例如,WV-7107.03表示WV-7107的批次03。

[7134] 实施例37A.WV-7107和WV-6558的合成。

[7135] 具有序列5′-Mod001L001Aeo*SGeom5CeoTeoTeo*RC*ST*ST*SG*RT*SC*SC*RA*SG*SC*RTeoTeoTeoAeo*STeo-3′的WV-6558是具有序列5′-L001Aeo*SGeom5CeoTeoTeo*RC*ST*ST*SG*RT*SC*SC*RA*SG*SC*RTeoTeoTeoAeo*STeo-3′的WV-7107的GalNAc缀合物。对WV-7107执行GalNAc缀合步骤以制备WV-6558。

[7136] WV-7107的固相合成:

[7137] WV-7107的合成在ÄKTA OP100合成仪(GE healthcare)上使用6.0cm直径不锈钢柱反应器在3300μmol规模下使用CPG支撑体(载量72umol/g)进行。所述过程由五个步骤组成:脱三苯甲基化、偶联、加帽1、氧化/硫醇化和加帽2。用在甲苯中的3%DCA进行脱三苯甲基化,并将UV观察命令设置在436nm。脱三苯甲基化之后,使用至少4个柱体积(CV)的ACN洗掉脱三苯甲基化试剂。

[7138] 制备所有亚磷酰胺和活化剂溶液(CMIMT和ETT),并在合成之前经3Å分子筛干燥至少4小时。

[7139] 使用0.2M的亚酰胺溶液和0.6M CMIMT进行立体限定的亚酰胺偶联。除了溶解在异丁腈(IBN)中的dC-L和dC-D亚酰胺之外,所有亚酰胺均溶解在ACN中。将立体限定的MOE亚酰胺溶解在体积比20%IBN/ACN中。将CMIMT溶解在ACN中。使用4当量,通过将40%(按体积计)的相应的亚酰胺溶液与67%的CMIMT活化剂在线混合,然后添加到柱中,进行偶联。然后将偶联混合物再循环至少10分钟,以使偶联效率最大化。

[7140] 使用在ACN中的0.2M的亚酰胺溶液和0.6M ETT进行标准的立体无规的亚酰胺偶联。将MOE-T亚酰胺溶解在体积比20%IBN/ACN中。使用4当量,通过将40%(按体积计)的相应的亚酰胺溶液与60%的ETT活化剂在线混合,然后添加到柱中,进行偶联。然后将偶联混合物再循环至少6分钟,以使偶联效率最大化。

[7141] 在两种情况下偶联后,用2CV的ACN洗涤柱。

[7142] 对于立体限定的偶联,然后将柱用加帽1溶液(乙酸酐、二甲基吡啶、ACN)混合物处理1CV,以在4分钟内使手性助剂胺乙酰化。在此步骤之后,将柱用ACN洗涤至少2CV。然后用在吡啶中的0.2M黄原氢化物进行硫醇化2CV,接触时间为6分钟。在使用ACN进行2CV硫醇化洗涤步骤之后,使用在线混合(1∶1)的0.5CV的加帽A和加帽B试剂进行加帽2,之后进行2CV ACN洗涤。

[7143] 对于立体无规偶联循环,没有加帽1步骤。使用在/吡啶/H2O(9∶1)中的50mM碘进行氧化2.5分钟和3.5当量。在2CV ACN洗涤之后,使用在线混合(1∶1)的0.5CV的加帽A和加帽B试剂进行加帽2,之后进行2CV ACN洗涤。

[7144] WV-7107的切割和去保护:

[7145] 在此步骤中使用了上文合成的物质的67%(或2200μmol)。通过用1M TEA.HF溶液处理寡核苷酸结合的固体支撑体来除去WV-7107上的DPSE保护基团以制备每mmol寡核苷酸100mL溶液,所述溶液通过以39∶8∶1∶2.5的体积比混合DMSO、水、TEA和TEA.3HF制成。然后将混合物在培养摇床中在25℃下摇动6小时。将混合物冷却(冰浴),然后每mmol寡核苷酸加入200mL氨水。然后将混合物在45℃下摇动16小时。然后将混合物过滤(0.2-1.2μm过滤器),并用水冲洗滤饼。获得滤液并通过UPLC分析,并且获得纯度为30.8%FLP。使用Nano Drop 1分

光光度计(Thermo Scientific)进行定量,并且获得的产率为约101,200OD/mmol。

[7146] WV-7107的纯化和脱盐:

[7147] 将粗WV-7107装载到填充有Source 15Q(GE healthcare)的Agilent Load&Lock柱(5cm X 32cm)上。使用20mM NaOH和2.5M NaCl作为洗脱液,在ÄKTA 150 Pure(GE Healthcare)上进行纯化。分析馏分并合并,以获得纯度≥70%的物质。然后将纯化的物质在2K再生纤维素膜上脱盐,之后冻干,以获得作为白色粉末的WV-7107。然后将这种物质用于缀合实验。

[7148] 实施例37B.WV-6558的合成

[7149] GalNAc缀合的方案

[7150] 前体物质:WV-7107.03

[7151] 最终缀合产物:WV-6558.03

[7152] 用于缀合的试剂

[7153]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.03	7191.7	1	400	-	55.62
三天线 GalNAc 批号: GL-N12-26	2005	1.6	178.4	-	88.99
HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.4	29.75	-	77.87
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	-	98.83	556.2
乙腈	-	-	-	4000	-

[7154] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7155]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总mg
在水中的WV-7107.01	50	8	400

[7156] 用于缀合的程序

[7157] 称量1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸(1.6当量)和HATU(1.4当量),并转移至50ml塑料管中。将物质溶解在无水乙腈中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将澄清的混合物在37℃下搅拌20分钟。用8mL水将冻干的WV-7107样品重构至50mg/mL的浓度。然后将GalNac混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌60分钟。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应完成。将溶液在真空下(通过速度真空)浓缩以除去乙腈,并将所得的GalNAc缀合的寡核苷酸用浓缩的氢氧化铵(5mL)处理,用于通过在37℃下温育1小时进行去保护。通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-6558的形成。通过阴离子交换

色谱法纯化缀合的样品。观察的质量:8802.4(解卷积的),目标质量:8801.6。

[7158] 实施例37C.WV-9542的合成

[7159] PFE缀合的方案

[7160] 前体物质:WV-7107.02

[7161] 最终缀合产物:WV-9542.01

[7162] 用于缀合的试剂

[7163]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.02	7191.7	1	1700	-	236.38
三天线 PFE ASGPR 配体 批号: GL-N12-58	2065.8	1.6	781.3	-	378.21

[7164]

HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.2	108.36	-	283.66
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	304.93	420.02	2363.84
DMF	-	-	-	13000	-

[7165] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7166]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总 mg
在水中的 WV-7107.01	60	13	1800

[7167] 用于缀合的程序

[7168] 称重三天线PFE ASGPR配体(18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸)(1.6当量)和HATU(1.2当量),并转移至50mL管中。将物质溶解在二甲基甲酰胺中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将溶液超声处理直至其变澄清,并在37℃下搅拌20分钟。用13mL水重构WV-7107样品。然后将三天线PFE配体混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌1小时。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应未完成。称出第二次添加的三天线PFE配体(1.2当量)和HATU(1当量),并溶解在具有DIEA(15当量)的5mL DMF中。将配体在37℃下温育20分钟进行活化。然后将活化的配体加入反应混合物中,并在37℃下温育1小时。反应完成并且通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-9542的形成。通过阴离子交换色谱法纯化缀合的样品。观

察的质量:8837.6(解卷积的),目标质量:8837.6。

[7169] 实施例37D.WV-9543的合成

[7170] PFE缀合的方案

[7171] 前体物质:WV-7107.02

[7172] 最终缀合产物:WV-9543.01

[7173] 用于缀合的试剂

[7174]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
双天线 GalNAc 批号: PF-07075575	1418.59	2	35.5	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
二甲基甲酰胺	-	-	-	1500	-

[7175] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7176]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总 mg
在水中的 WV-7107.01	60	1.5	90

[7177] 用于缀合的程序

[7178] 称量双天线GalNAc(1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16-((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸)(2.0当量)和HATU(1.8当量),并转移至50mL管中。将物质溶解在二甲基甲酰胺(1.5mL)中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将溶液超声处理直至其变澄清,并在37℃下搅拌20分钟。用1.5mL重构WV-7107样品。然后将双天线GalNAc混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌1小时。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应完成。将混合物用浓缩的氢氧化铵(2mL)处理,用于通过在37℃下温育1小时进行去保护。通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-9543的形成。通过阴离子交换色谱法纯化缀合的样品。观察的质量:8342.6(解卷积的),目标质量:8340.1。

[7179] 实施例37E.WV-9544的合成

[7180] PFE缀合的方案

[7181] 前体物质:WV-7107.02

[7182] 最终缀合产物:WV-9544.01

[7183] 用于缀合的试剂

[7184]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
双天线 PFE ASGPR 配体 批号: PF-07075667	1190.39	2	29.8	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
二甲基甲酰	-	-	-	1500	-

[7185]

胺					

[7186] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7187]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总 mg
在水中的 WV-7107.01	60	1.5	90

[7188] 用于缀合的程序

[7189] 称重双天线PFE ASGPR配体(18-(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸)(2.0当量)和HATU(1.8当量),并转移至50mL管中。将物质溶解在二甲基甲酰胺(1.5mL)中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将溶液超声处理直至其变澄清,并在37℃下搅拌20分钟。用1.5mL重构WV-7107样品。然后将双天线PFE ASGPR配体混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌1小时。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应完成。通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-9544的形成。通过阴离子交换色谱法纯化缀合的样品。观察的质量:8367.2(解卷积的),目标质量:8364.1。

[7190] 实施例37F.WV-9545的合成

[7191] PFE缀合的方案

[7192] 前体物质:WV-7107.02

[7193] 最终缀合产物:WV-9545.01

[7194] 用于缀合的试剂

[7195]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
Mono GalNAc 批号: PF-07075574	830.97	2	20.8	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
二甲基甲酰胺	-	-	-	1500	-

[7196]

[7197] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7198]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总 mg
在水中的 WV-7107.01	60	1.5	90

[7199] 用于缀合的程序

[7200] 称量Mono GalNAc(1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸)(2.0当量)和HATU(1.8当量),并转移至50mL管中。将物质溶解在二甲基甲酰胺(1.5mL)中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将溶液超声处理直至其变澄清,并在37℃下搅拌20分钟。用1.5mL重构WV-7107样品。然后将Mono GalNAc配体混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌1小时。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应完成。将混合物用浓缩的氢氧化铵(2mL)处理,用于通过在37℃下温育1小时进行去保护。通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-9545的形成。通过阴离子交换色谱法纯化缀合的样品。观察的质量:7881.3(解卷积的),目标质量:7878.6。

[7201] 实施例37G.WV-9546的合成

[7202] PFE缀合的方案

[7203] 前体物质:WV-7107.02

[7204] 最终缀合产物:WV-9546.01

[7205] 用于缀合的试剂

[7206]

寡核苷酸/试剂	MW	与寡核苷酸的当量	mg	μL	μmole
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
Mono PFE ASGPR 配体 批号: PF-07075666	716.87	2	17.9	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 批号: MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 批号: SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
二甲基甲酰胺	-	-	-	1500	-

[7207] 表2中示出:水性寡核苷酸溶液

[7208]

寡核苷酸/溶剂	浓度(mg/mL)	总体积(mL)	总 mg
在 水 中 的 WV-7107.01	60	1.5	90

[7209] 用于缀合的程序

[7210] 称重Mono PFE ASGPR配体(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸)(2.0当量)和HATU(1.8当量),并转移至50mL管中。将物质溶解在二甲基甲酰胺(1.5mL)中,然后向管中加入DIEA(d=0.742)(10当量)。将溶液超声处理直至其变澄清,并在37℃下搅拌20分钟。用1.5mL重构WV-7107样品。然后将Mono GalNAc配体混合物加入样品WV-7107中,并在37℃下搅拌1小时。通过UPLC监测反应进展。温育1小时后反应完成。通过UPLC和质谱法确认最终产物WV-9546的形成。通过阴离子交换色谱法纯化缀合的样品。观察的质量:7893.1(解卷积的),目标质量:7890.6。

[7211] 实施例37H.IEX纯化条件

[7212] 对于样品WV-9542

[7213]

缓冲液 A	20 mM 氢氧化钠
缓冲液 B	在 20 mM 氢氧化钠中的 2.5 N 氯化钠
柱	2.5cm X 33cm Source 15Q
梯度	

%B	柱体积(160mL)
0	2
0-15	2
15	1
15-90	15
100	1

[7214] 对于样品WV-6558、WV-9542-WV-9546

[7215]

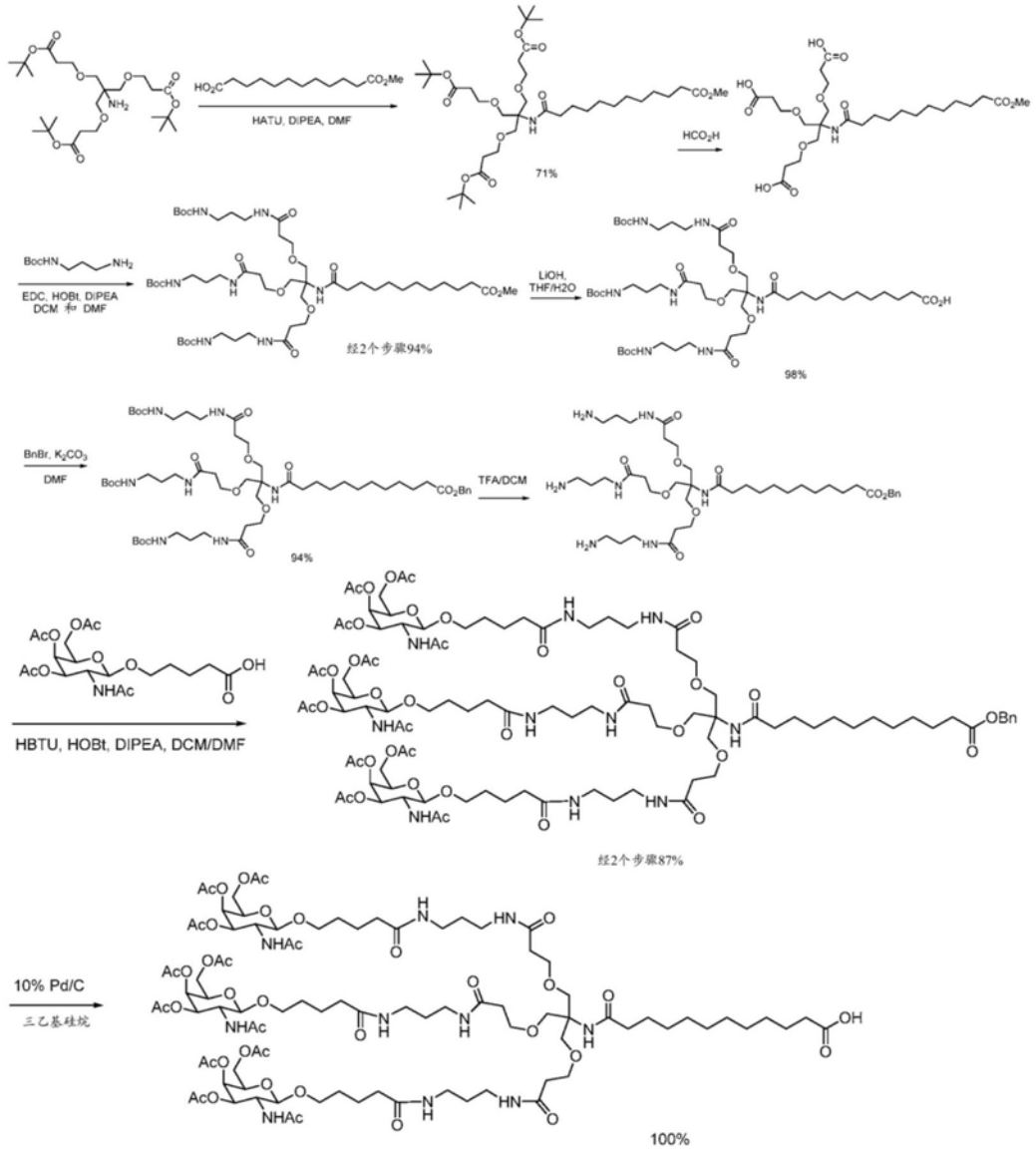
缓冲液 A	20 mM 氢氧化钠
缓冲液 B	在 20 mM 氢氧化钠中的 2.5 N 氯化钠
柱	2.0 cm X 10cm Source 15Q
梯度	

%B	柱体积(160mL)
0	2
0-20	5
20	1
20-90	15
100	1

[7216] 实施例38.配体的合成

[7217] 1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸的合成

[7218]



[7219] 步骤1:向在DMF(45mL)中的3,3′-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.0g,9.89mmol)和12-甲氧基-12-氧代十二烷酸(2.416g,9.89mmol)的溶液中加入HATU(3.76g,9.89mmol)和DIPEA(2.58ml,14.83mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在减压下浓缩,并用盐水稀释,用EtOAc萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(120g金硅胶柱)纯化,用在己烷中的10%EtOAc至在己烷中的40%EtOAc洗脱,以得到作为无色油状物的3,3′-((2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.13g,7.01mmol,70.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.03(s,1H),3.74-3.61(m,15H),2.45(t,J=6.3Hz,6H),2.31(td,J=7.5,3.9Hz,2H),2.19-2.10(m,2H),1.64-1.59(m,4H),1.46(s,27H),1.32-1.24(m,12H);MS(ESI),732.6(M+H)$^+$。

[7220] 步骤2:将在甲酸(50mL)中的3,3′-((2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.0g,6.83mmol)的溶液在室温下搅拌48小时。将溶剂在减压下蒸发,与甲苯(3X)共蒸发,以得到

白色固体，将其在高真空下干燥2天。LC-MS和H NMR表明反应未完成。将粗产物重新溶解在甲酸(50mL)中。将反应混合物在室温下搅拌24小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发，与甲苯(3X)共蒸发，在高真空下干燥以得到作为白色固体的3,3′-((2-((2-羧基乙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.00g)。MS(ESI)：562.4(M-H)⁻。

[7221] 步骤3：在0℃下向在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的3,3′-((2-((2-羧基乙氧基)甲基)-2-(12-甲氧基-12-氧代十二酰胺基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(3.85g，6.83mmol)和HOBt(3.88g，28.7mmol)的溶液中加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.76g，27.3mmol)、EDAC HCl盐(5.24g，27.3mmol)和DIPEA(8.33ml，47.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟，并在室温下搅拌20小时。LC-MS表明反应未完成。将(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.59g，9.12mmol)和EDC HCl盐(1.75g，9.13mol)加入反应混合物中。将反应混合物在室温下连续搅拌4小时。将溶剂蒸发，以得到残余物，将所述残余物溶解在EtOAc(300mL)中，用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10％柠檬酸(2X)和水洗涤，经硫酸钠干燥，并浓缩，以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化，用DCM至在DCM中的30％MeOH洗脱，以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸甲酯(6.61g，6.40mmol，经2个步骤的产率94％)。MS(ESI)：1033.5(M+H)+。

[7222] 步骤4：向在THF(75mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸甲酯(6.56g，6.35mmol)的溶液中加入在水(25mL)中的水性LiOH(0.457g，19.06mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发，用1N HCl(45mL)酸化，用DCM(3X)萃取，经无水硫酸钠干燥，浓缩，以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸(6.31g，6.20mmol，98％产率)。MS(ESI)：1019.6(M+H)⁺。

[7223] 步骤5：向在DMF(40mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸(6.31g，6.20mmol)和(溴甲基)苯(1.272g，7.44mmol)的溶液中加入K_2CO_3(2.57g，18.59mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时，并且在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发。将反应混合物用EtOAc稀释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，在减压下浓缩以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(80g金柱)纯化，用DCM至在DCM中的30％MeOH洗脱，以得到作为无色油状物的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八烷-28-酸苯甲酯(6.41g，5.78mmol，93％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.80(t，J＝5.7Hz，3H)，7.39-7.30(m，5H)，6.95(s，1H)，6.74(t，J＝5.8Hz，3H)，5.07(s，2H)，3.53(J，J＝7.3Hz，6H)，3.51(s，6H)，3.02(q，J＝6.7Hz，6H)，2.94-2.85(m，6H)，2.29(dt，J＝26.1，6.9Hz，8H)，2.02(q，J＝9.7，8.6Hz，2H)，1.56-1.39(m，10H)，1.35(s，27H)，1.20(brs，14H)；MS(ESI)：1019.6(M+H)⁺。

[7224] 步骤6：向在DCM(40mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂十八

烷-28-酸苯甲酯(2.42g,2.183mmol)的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(8ml,105mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。经溶剂在减压下蒸发,与甲苯(2X)共蒸发,与乙醚一起研磨,在高真空下干燥过夜。直接将TFA盐用于下一步骤。

[7225] 步骤7:向在DCM(25mL)中的5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(3.91g,8.73mmol)、HBTU(3.48g,9.17mmol)和HOBT(1.239g,9.17mmol)的溶液中加入DIPEA(6.08ml,34.9mmol),之后加入在DMF(4.0mL)中的12-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-12-氧代十二烷酸苯甲酯(1.764g,2.183mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g金柱)纯化,用在DCM中的5%MeOH洗脱5柱值以除去HOBt,之后用在DCM中的5%至30%MeOH洗脱以得到作为白色固体的1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸苯甲酯(3.98g,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.74(m,6H),7.69(t,J=5.6Hz,3H),7.33-7.27(m,5H),6.94(s,1H),5.16(d,J=3.4Hz,3H),5.03(s,2H),4.92(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.43(d,J=8.4Hz,3H),4.02-3.95(m,9H),3.82(dt,J=11.2,8.8Hz,3H),3.65(dt,J=10.5,5.6Hz,3H),3.51-3.44(m,12H),3.36(dt,J=9.6,6.0Hz,3H),3.01-2.95(m,12H),2.29(t,J=7.4Hz,2H),2.23(t,J=6.3Hz,6H),2.05(s,9H),1.99(t,J=7.0Hz,8H),1.94(s,9H),1.84(s,9H),1.72(s,9H),1.50-1.14(m,34H);MS(ESI):1049.0(M/2+H)+。

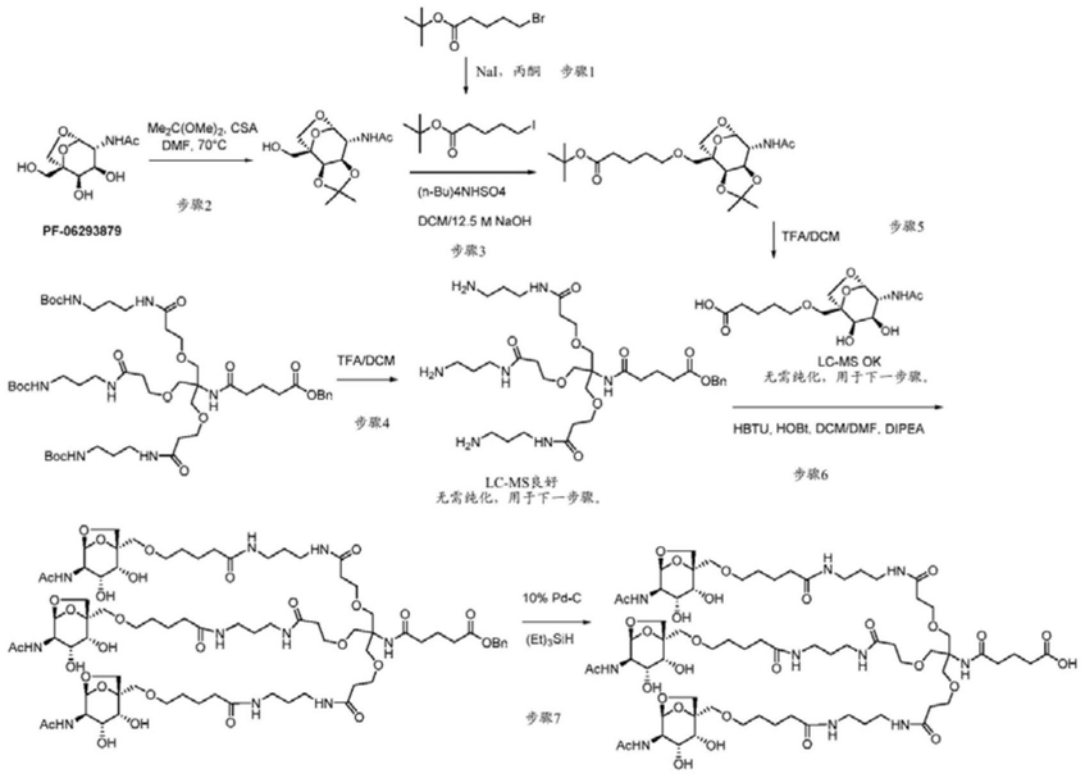
[7226] 步骤8:向用Ar冲洗的圆底烧瓶中加入10%Pd/C(165mg,0.835mmol)和EtOAc(15mL)。之后向在甲醇(15mL)中的苯甲基保护的tris-GalNAc(1.75g,0.835mmol)的溶液中逐滴加入三乙基硅烷(2.67ml,16.70mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明反应完成,用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的20%MeOH洗涤,在减压下浓缩以得到作为白色固体的1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-16,16-双((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酰胺基)丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,11,18-三氧代-14-氧杂-6,10,17-三氮杂二十九烷-29-酸(1.67g,0.832mmol,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),7.83-7.74(m,6H),7.69(t,J=5.7Hz,3H),6.93(s,1H),5.16(d,J=3.4Hz,3H),4.92(dd,J=11.2,3.4Hz,3H),4.43(d,J=8.4Hz,3H),4.01-3.94(m,9H),3.82(dt,J=11.3,8.8Hz,3H),3.66(dt,J=10.7,5.6Hz,3H),3.54-3.43(m,12H),3.41-3.33(m,3H),3.03-2.94(m,12H),2.24(t,J=7.4Hz,10H),2.14(t,J=7.4Hz,2H),2.06(s,9H),2.00(t,J=7.2Hz,8H),1.95(s,9H),1.84(s,9H),1.73(s,9H),1.51-1.14(m,34H)。MS(ESI):1003.8(M/2+H)+。

[7227] 实施例39.配体的合成

[7228] 18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-

2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸的合成

[7229]



[7230] 步骤1:向在丙酮(80mL)中的5-溴戊酸叔丁酯(4.0g,16.87mmol)的溶液加入NaI(7.59g,50.6mmol)。将反应混合物在57℃下搅拌2小时,过滤,并用EtOAc洗涤。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物,将所述残余物溶解在EtOAc中,用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩以得到残余物,将所述残余物通过ISCO(40g柱)纯化,用在己烷中的20%EtOAc至在己烷中的50%EtOAc洗脱,以得到作为黄色油状物的5-碘戊酸叔丁酯6(4.54g,15.98mmol,95%产率)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ3.19(t,J=6.9Hz,2H),2.24(t,J=7.3Hz,2H),1.86(p,J=7.1Hz,2H),1.70(p,J=7.4Hz,2H),1.45(s,9H)。

[7231] 步骤2:向在DMF(15mL)中的N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-二羟基-1-(羟基甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-4-基)乙酰胺(600mg,2.57mmol)的溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(2087μl,17.03mmol),之后加入(+/-)-樟脑-10-磺酸(264mg,1.135mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温,并且然后加入甲醇(2.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并且用TEA(0.10mL)中和。将溶剂蒸发,并将残余物与甲苯共蒸发。将残余物通过ISCO(24g金)纯化,用EtOAc至在EtOAc中的10%MeOH洗脱,以得到N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-8-基)乙酰胺7(666mg,2.437mmol,95%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=8.1Hz,1H),5.15-5.05(m,2H),4.26(d,J=5.8Hz,1H),4.09(dd,J=7.3,5.8Hz,1H),3.80-3.60(m,5H),1.83(s,3H),1.37(s,3H),1.26(s,3H);MS,274.3$(M+H)^+$。

[7232] 步骤3:向在DCM(10.5mL)中的5-碘戊酸叔丁酯(1310mg,4.61mmol)和N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-8-基)乙酰胺7(420mg,1.537mmol)的溶液中加入硫酸氢四丁铵(783mg,2.305mmol),之后加入12.5M氢氧化钠溶液(7mL)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用DCM

和水稀释，用DCM(2X)萃取。

[7233] 将有机层用1N HCl溶液洗涤，并经硫酸钠干燥。将溶剂在减压下浓缩，以得到残余物。向所得的粗物质中加入乙酸乙酯(30mL)，并超声处理5分钟。将所得的沉淀过滤，用乙酸乙酯(10mLX2)洗涤。LC_MS表明过滤物不含所需产物，并且是四丁基铵盐。将滤液在减压下浓缩以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(40g硅胶金柱)纯化，用在己烷中的50％EtOAc至EtOAc洗脱，以得到作为淡黄色固体的5-(((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-乙酰胺基-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-4-基)甲氧基)戊酸叔丁酯(0.470g，1.094mmol，71.2％产率)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ5.56(d，J＝9.1Hz，1H)，4.21(d，J＝5.9Hz，1H)，4.12(dtd，J＝7.7，3.8，1.7Hz，1H)，3.99(t，J＝6.3Hz，1H)，3.90(d，J＝9.5Hz，1H)，3.77(d，J＝2.0Hz，2H)，3.67(d，J＝9.5Hz，1H)，3.52(ddt，J＝30.5，9.2，5.8Hz，2H)，2.23(t，J＝7.1Hz，2H)，2.03(d，J＝14.5Hz，3H)，1.65-1.55(m，7H)，1.44(s，9H)，1.35(s，3H)；MS，452.4(M+Na)$^+$。

[7234] 步骤4：向在THF(3mL)中的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯(0.168g，0.166mmol)的溶液中加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂在减压下蒸发以得到作为无色油状物的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯。MS，710.5(M+H)$^+$。无需纯化，直接用于下一步骤。

[7235] 步骤5：向在DCM(5mL)中的5-(((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-乙酰胺基-2,2-二甲基六氢-4,7-环氧[1,3]二氧杂环戊烯[4,5-d]噁庚因-4-基)甲氧基)戊酸叔丁酯(285mg，0.664mmol)的溶液中加入TFA(5mL)，在室温下搅拌4小时。LC-MS表明反应完成。将溶剂蒸发以得到5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酸。MS(ESI)：334.3(M+H)+。无需纯化，直接用于下一步骤。

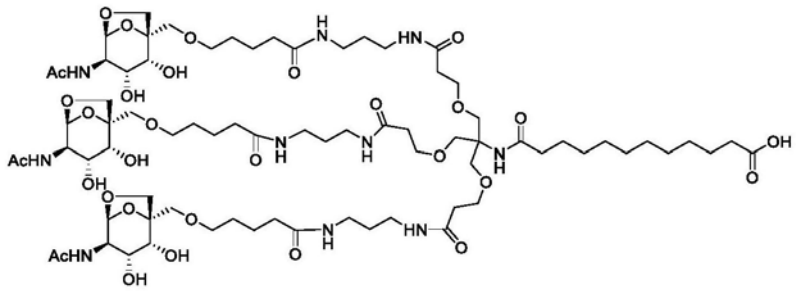
[7236] 步骤6：向在DCM(10mL)中的5-(((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲氧基)戊酸(221mg，0.664mmol)的溶液中加入DIPEA(2313μl，13.28mmol)、HBTU(208mg，0.548mmol)、HOBT(67.3mg，0.498mmol)、在DMF(3.0mL)和DCM(5.0mL)中的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯(118mg，0.166mmol)(GL08-02)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明所需产物。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物，将所述残余物通过ISCO(24g金柱)纯化，用DCM至在DCM中的80％MeOH洗脱，以得到18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸苯甲酯(272mg，0.164mmol，99％产率)(在管30至42的产物(在DCM中的40％MeOH至在DCM中的60％MeOH))^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ7.89(d，J＝7.8Hz，3H)，7.81(t，J＝5.7Hz，3H)，7.75(s，3H)，7.34(q，J＝7.5，6.9Hz，5H)，7.05(s，1H)，5.07(s，5H)，4.83(d，J＝5.3Hz，3H)，4.56(d，J＝7.1Hz，3H)，3.73(dd，J＝23.3，9.2Hz，6H)，3.64(d，J＝7.0Hz，6H)，3.58-3.35(m，27H)，3.02(p，J＝6.2Hz，

12H),2.33(t,J=7.6Hz,2H),2.26(t,J=6.4Hz,6H),2.10(t,J=7.6Hz,2H),2.04(t,J=7.4Hz,6H),1.82(s,9H),1.72(q,J=7.6Hz,2H),1.52-1.39(m,18H);MS(ESI),1656.3(M+H)$^+$。

[7237] 步骤7:向在EtOAc(10mL)中的18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸苯甲酯(270mg,0.163mmol)的溶液中加入10%Pd-C(50mg)和MeOH(5.0mL)和三乙基硅烷(1042μl,6.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,过滤,并浓缩以得到作为白色固体的18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸(246mg,0.157mmol,96%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(brs,1H),7.89(d,J=7.9Hz,3H),7.82(t,J=5.4Hz,3H),7.75(t,J=5.7Hz,3H),7.03(s,1H),5.07(d,J=1.6Hz,3H),4.83(brs,3H),4.56(brs,3H),3.79-3.68(m,6H),3.64(d,J=7.2Hz,6H),3.58-3.34(m,27H),3.02(p,J=6.3Hz,12H),2.27(t,J=6.4Hz,6H),2.17(t,J=7.5Hz,2H),2.08(t,J=7.5Hz,2H),2.04(t,J=7.3Hz,6H),1.82(s,9H),1.65(p,J=7.5Hz,2H),1.54-1.40(m,18H);MS(ESI),1566.3(M+H)+。

[7238] 实施例40.配体的合成

[7239] 18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸的合成

[7240] 

[7241] 使用与18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂二十四烷-24-酸相同的程序合成18,18-双(17-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-5,11-二氧代-2,16-二氧杂-6,10-二氮杂十七烷基)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-2,3-二羟基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-7,13,20-三氧代-2,16-二氧杂-8,12,19-三氮杂三十一烷-31-酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=7.8Hz,3H),7.83(t,J=5.7Hz,3H),7.76(t,J=5.7Hz,3H),6.98(d,J=6.2Hz,1H),5.09(s,3H),3.81-3.69(m,6H),3.69-3.62(m,6H),3.62-3.40(m,24H),3.04(p,J=6.1Hz,9H),2.28(t,J=6.4Hz,4H),2.18(t,J=7.3Hz,2H),2.06(t,J=7.7Hz,6H),1.84(s,6H),1.48(tq,J=14.9,7.4Hz,16H),1.23(s,8H)。MS

(ESI),1664.0(M+H)$^+$。

[7242] 等效方案

[7243] 已描述本公开的一些说明性实施方案,对于本领域技术人员而言应显而易见的是前述事项仅是说明性而非限制性的,已仅通过举例方式加以呈现。众多修改和其他说明性实施方案在本领域普通技术人员的能力范围内,并且预期属于本公开的范围。具体来说,尽管本文呈现的许多实例涉及方法动作或系统要素的特定组合,但应了解那些动作和那些要素可以其他方式组合以达成相同目标.仅与一个实施方案关联讨论的动作、要素和特征不旨在从其他实施方案中的类似作用排除。此外,对于例如在要求保护的发明中叙述的一个或多个手段加功能限制,如果存在的话,手段不旨在限于本文公开的用于执行叙述的功能的手段,而是旨在在范围方面涵盖目前已知或稍后开发的用于执行叙述的功能的任何手段。

[7244] 在权利要求中使用顺序术语,诸如“第一”、“第二”、“第三”等来修饰权利要求要素本身并不意味一个权利要求要素超过另一个的任何优先、居先或次序或执行方法的动作所依的时序,而是仅用作区分具有某一名称的一个权利要求要素与(如果不使用顺序术语,那么将)具有相同名称的另一要素以区分所述权利要求要素的标记。类似地,使用a)、b)等或i)、ii)等本身并不意味权利要求中的步骤的任何优先、居先或次序。类似地,在说明书中使用这些术语本身并不意味任何需要的优先、居先或次序。使用任何此类术语均不表示所描述的(包括要求保护的)发明中的要素的数目。

[7245] 前述书面说明足以使本领域技术人员能够实践本公开中描述的任何发明。本公开在范围方面不受提供的实施例限制,实施例旨在作为对所描述的发明的一个或多个方面的说明,并且其他功能等效实施方案在所描述的发明的范围内。除本文所示和所述的那些修改之外,根据先前描述,所描述的发明的各种修改将变得对于本领域技术人员而言显而易见,并且属于所描述的发明的范围内。所描述的发明的优点和目标未必由所描述的发明的各实施方案所涵盖。

[7246] 前述书面说明被视为足以使得本领域技术人员能够实施本发明。本公开在范围方面不受提供的实施例限制,因为实施例旨在作为对本发明的一个方面的单一说明,并且其他功能等效实施方案在本发明的范围内。除本文所示和所述的那些修改之外,根据先前描述,本发明的各种修改将变得对于本领域技术人员而言显而易见,并且属于随附权利要求的范围内。本发明的优点和目标未必由本发明的各实施方案所涵盖。

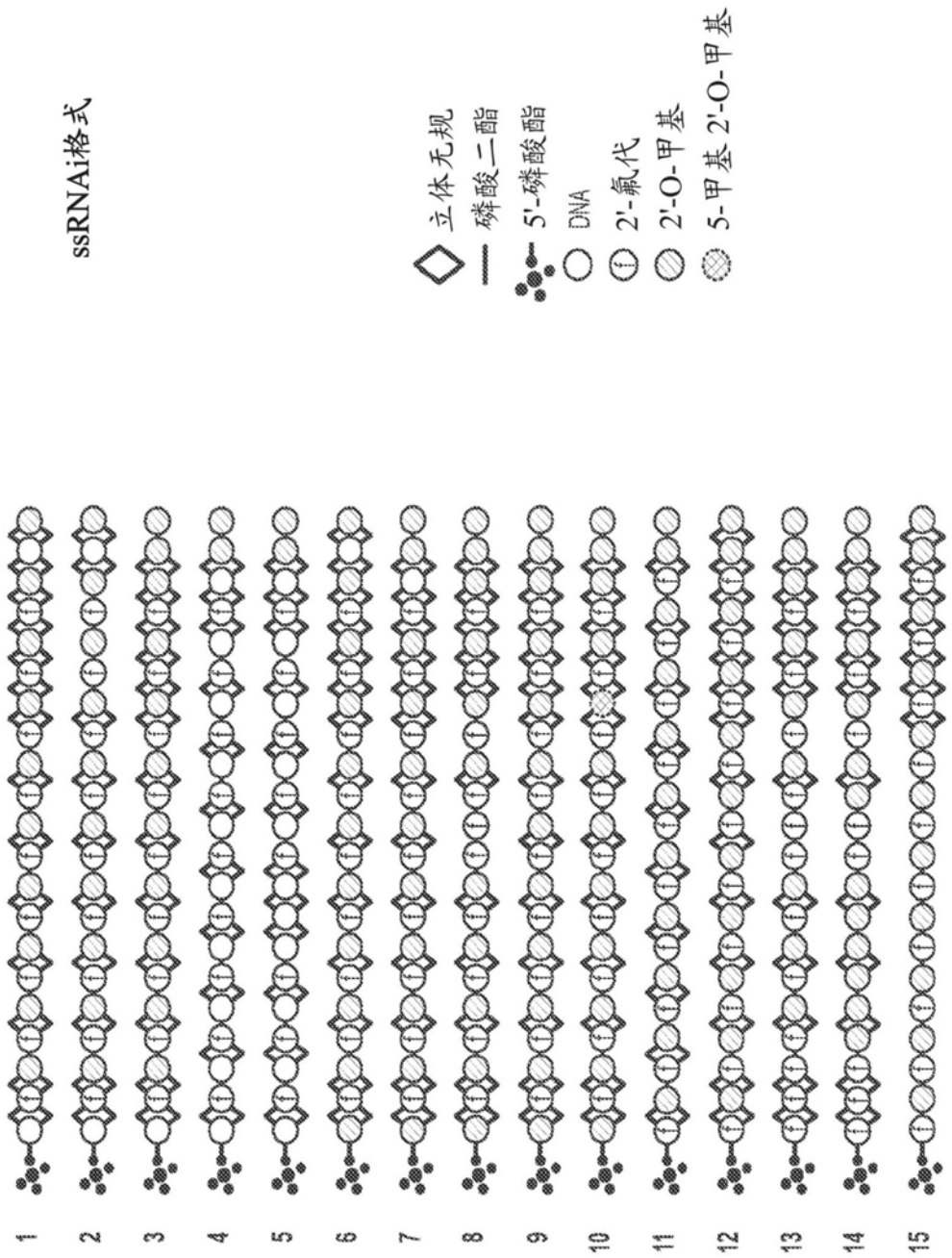

ssRNAi格式
立体无规
磷酸二酯
5'-磷酸酯
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
5-甲基 2'-O-甲基
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

图1A

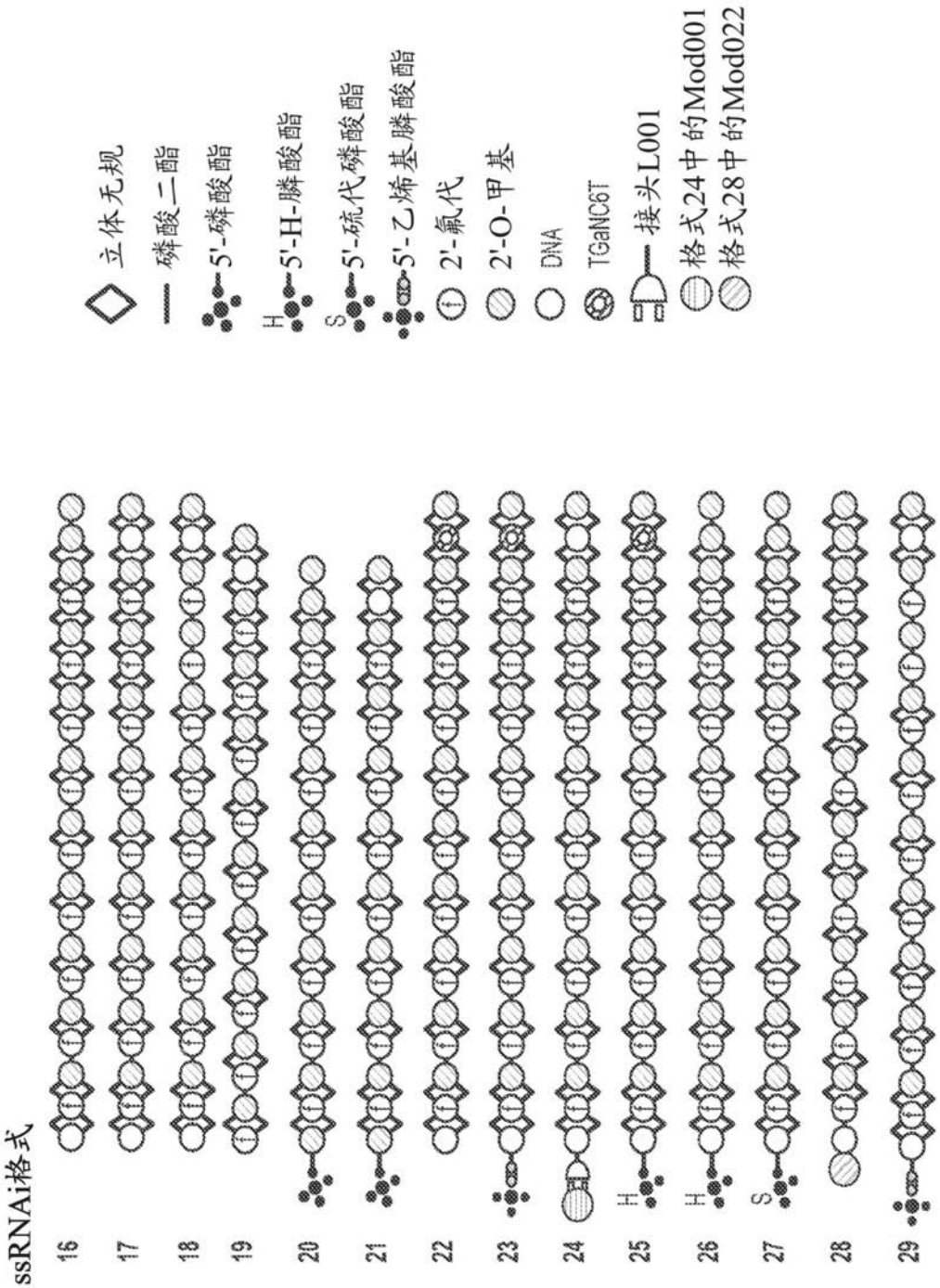

立体无规
磷酸二酯
5'-磷酸酯
5'-H-膦酸酯
5'-硫代磷酸酯
5'-乙烯基膦酸酯
2'-氟代
2'-O-甲基
DNA
TGaNC6T
接头L001
格式24中的Mod001
格式28中的Mod022
ssRNAi格式
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

图1B

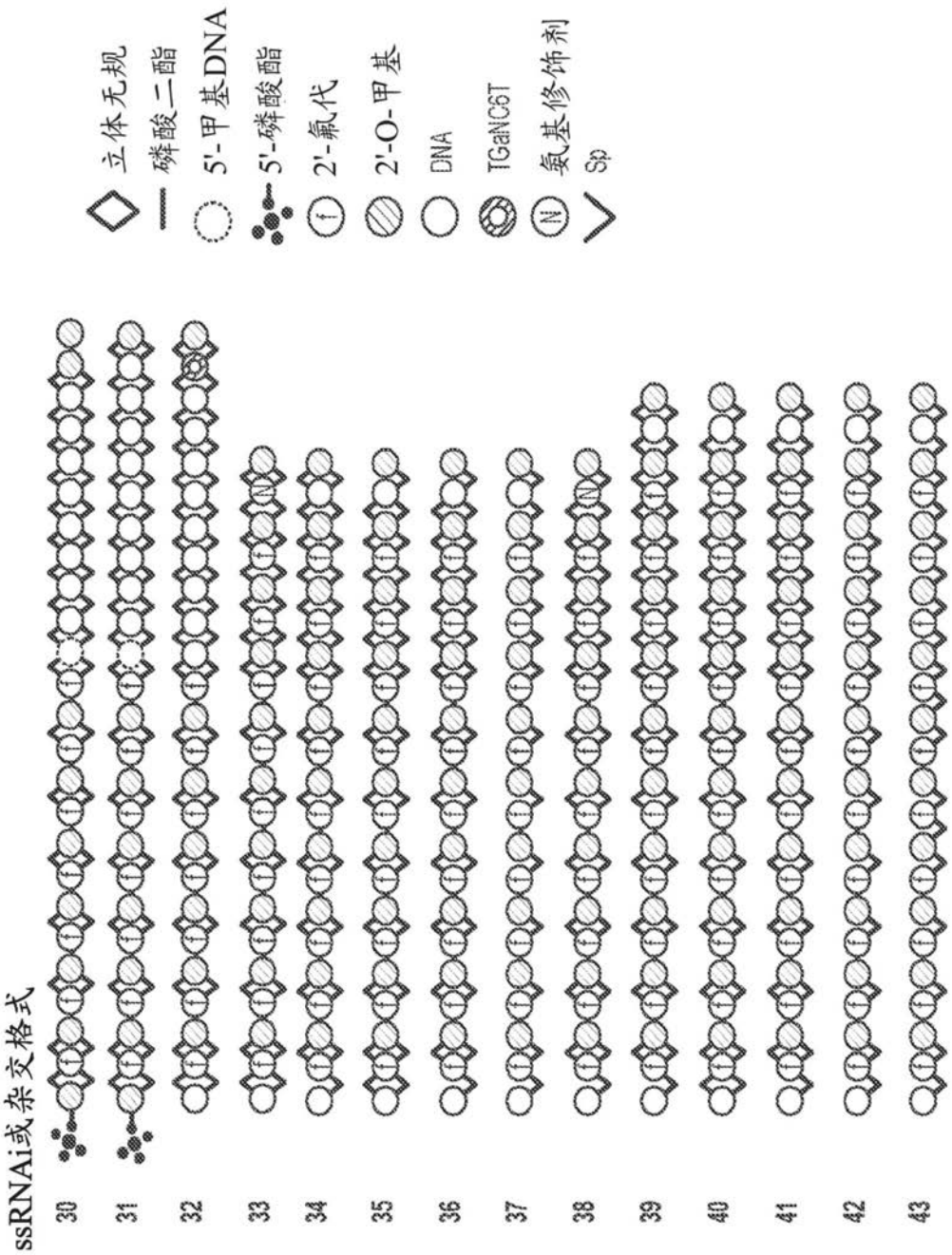

立体无规
磷酸二酯
5'-甲基DNA
5'-磷酸酯
2'-氟代
2'-O-甲基
DNA
TGaNC6T
氨基修饰剂
Sp
ssRNAi或杂交格式
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

图1C

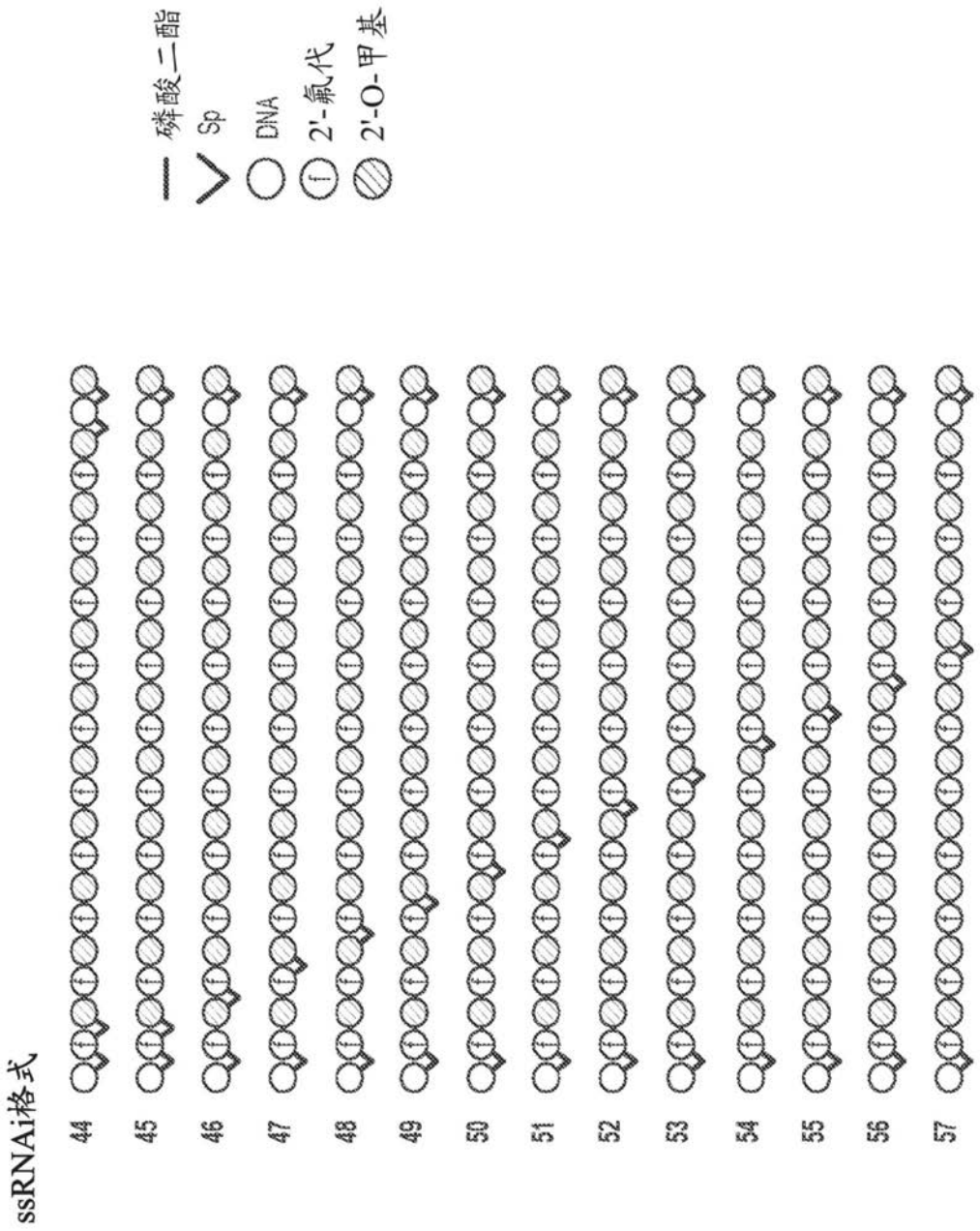

磷酸二酯
Sp
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
ssRNAi格式
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57

图1D

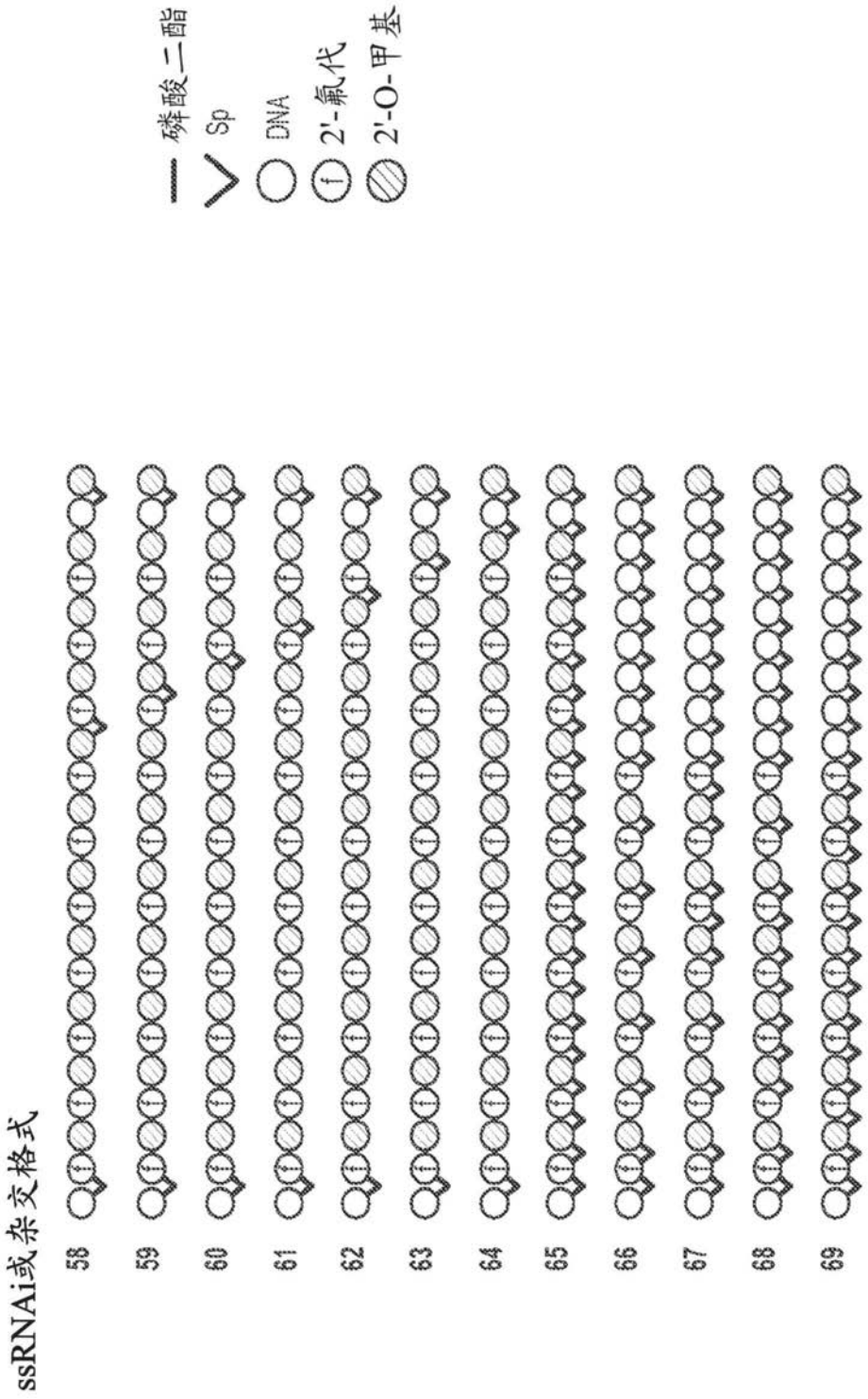

磷酸二酯
Sp
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
ssRNAi或杂交格式
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69

图1E

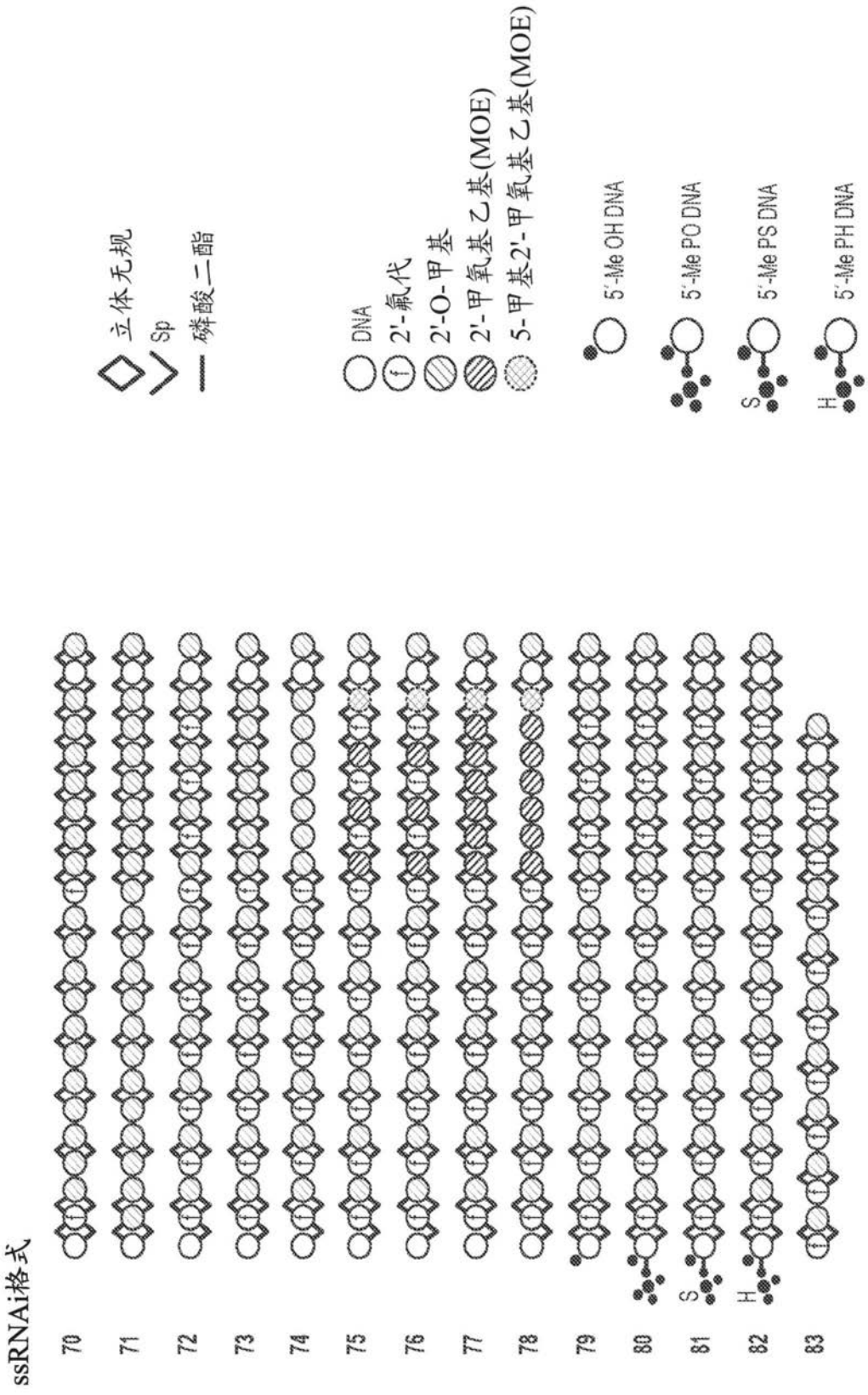

立体无规
Sp
磷酸二酯
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
2'-甲氧基乙基(MOE)
5-甲基2'-甲氧基乙基(MOE)
5'-Me OH DNA
5'-Me PO DNA
5'-Me PS DNA
5'-Me PH DNA
ssRNAi格式
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83

图1F

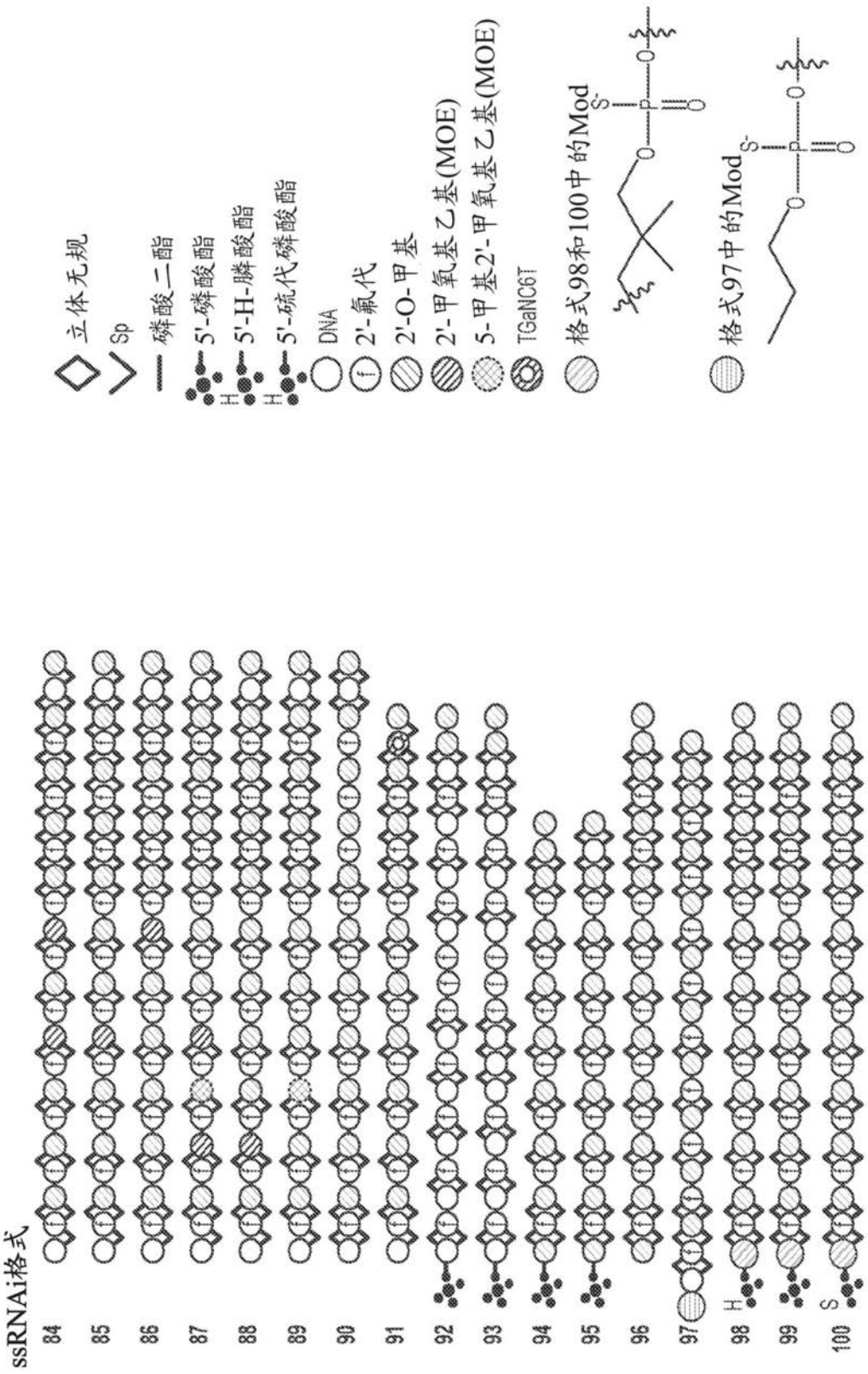

立体无规
Sp
磷酸二酯
5'-磷酸酯
5'-H-膦酸酯
5'-硫代磷酸酯
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
2'-甲氧基乙基(MOE)
5-甲基2'-甲氧基乙基(MOE)
TGaNC6T
格式98和100中的Mod
格式97中的Mod
ssRNAi格式
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

图1G

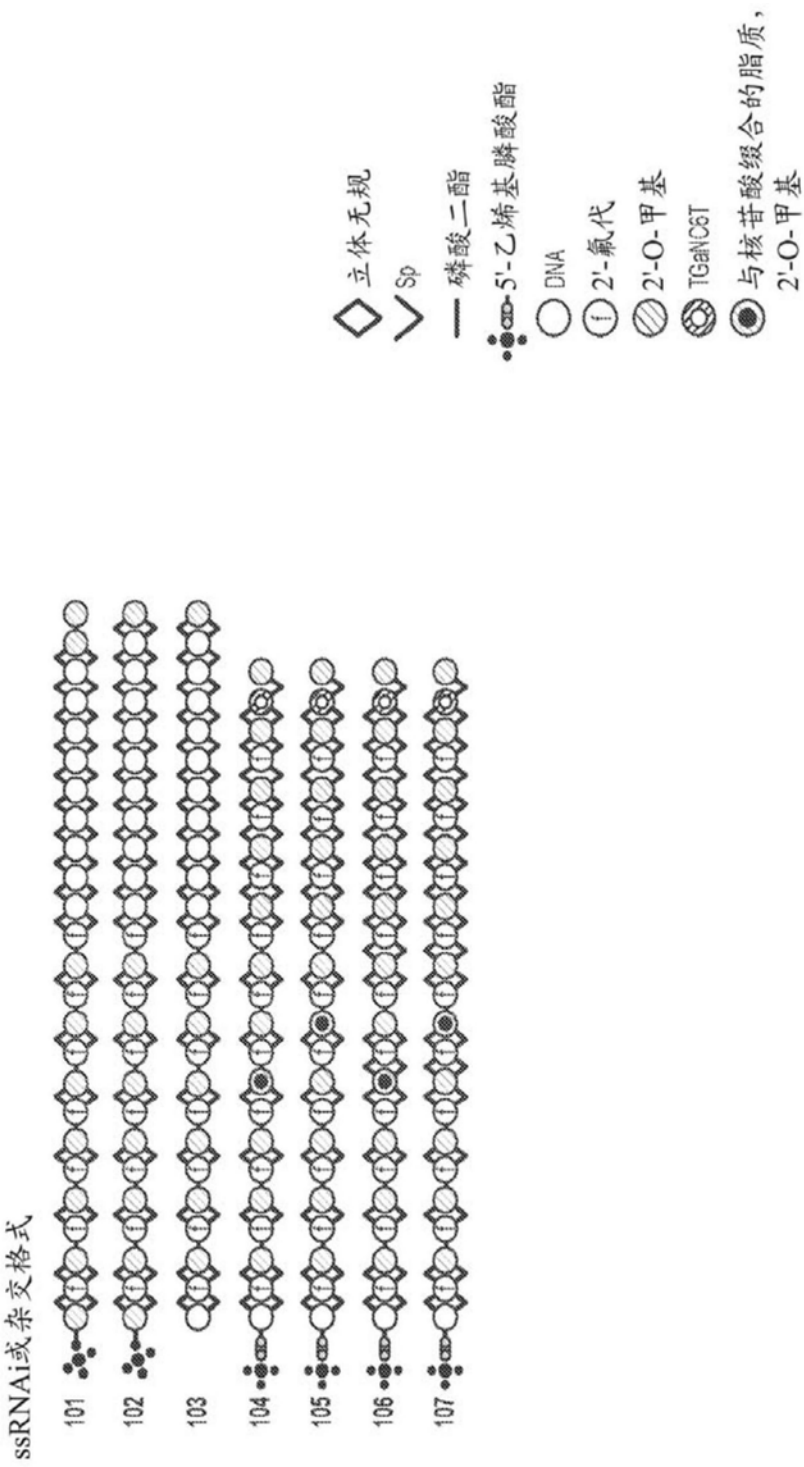

ssRNAi或杂交格式
101
102
103
104
105
106
107
立体无规
Sp
磷酸二酯
5'-乙烯基膦酸酯
DNA
2'-氟代
2'-O-甲基
TGaNAcT
与核苷酸缀合的脂质，
2'-O-甲基

图1H

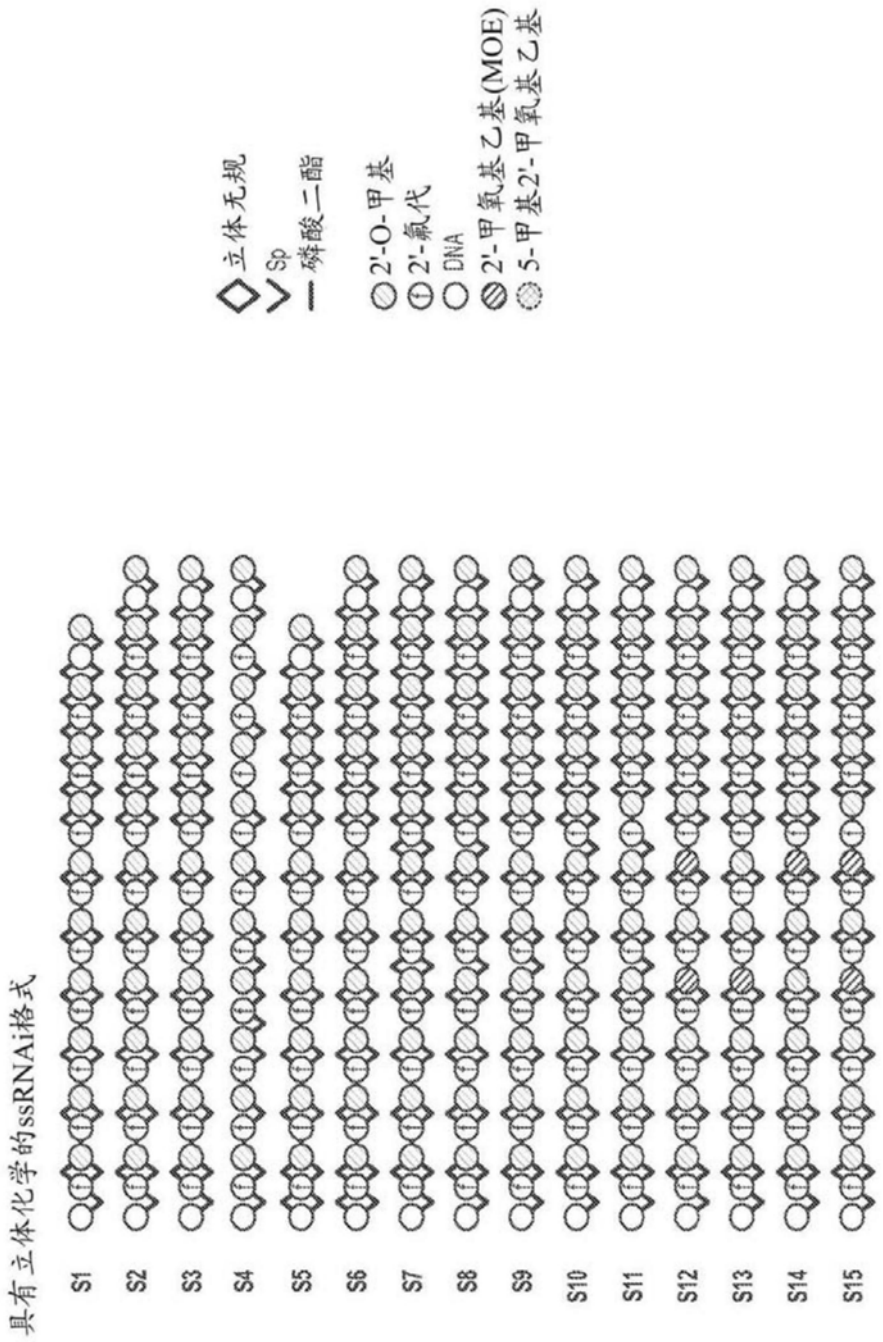

立体无规
Sp
磷酸二酯
2'-O-甲基
2'-氟代
DNA
2'-甲氧基乙基(MOE)
5-甲基2'-甲氧基乙基
具有立体化学的ssRNAi格式
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15

图1I

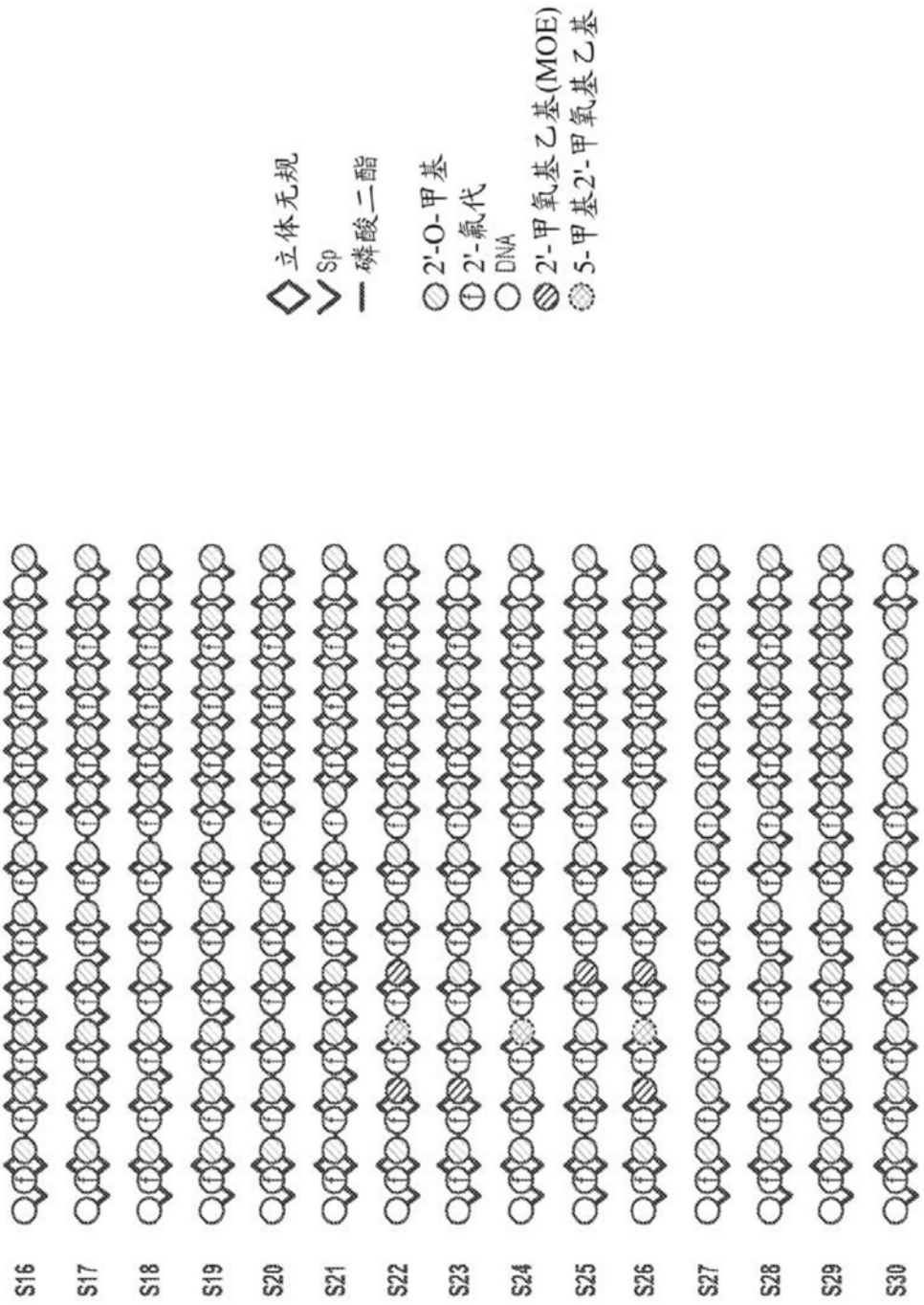

立体无规
Sp
磷酸二酯
2'-O-甲基
2'-氟代
DNA
2'-甲氧基乙基(MOE)
5-甲基2'-甲氧基乙基
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30

图1J

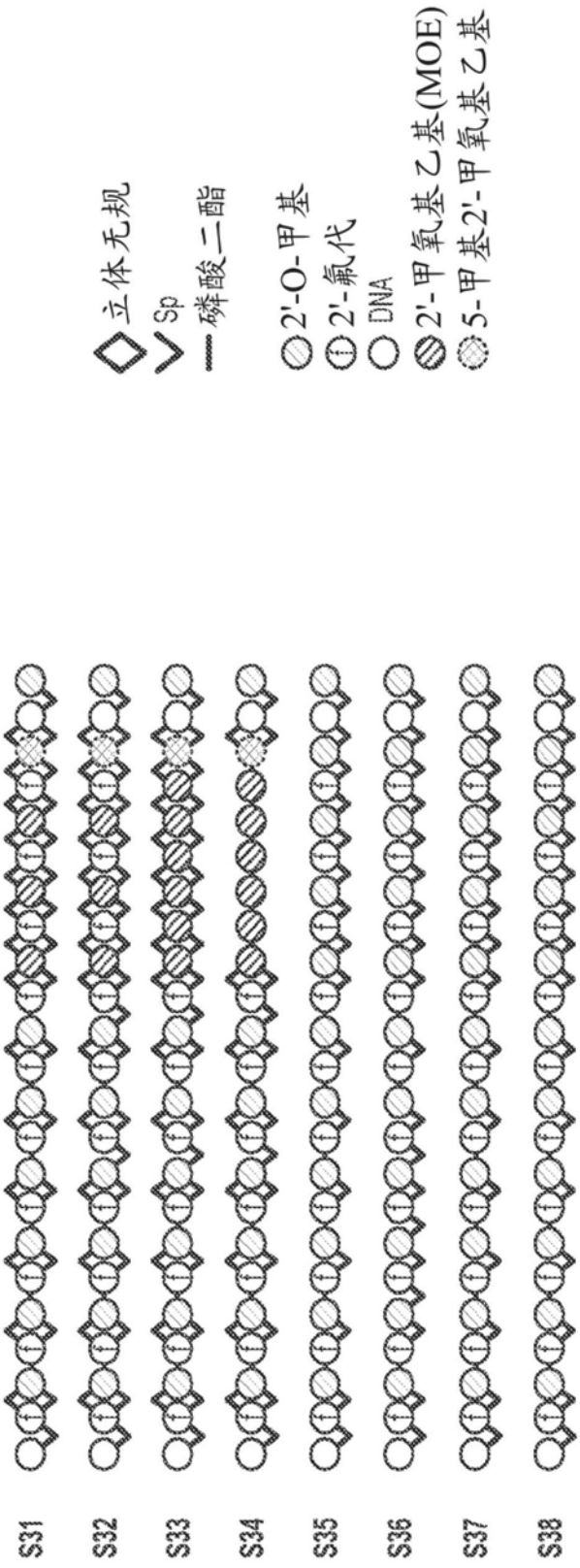

立体无规
Sp
磷酸二酯
2'-O-甲基
2'-氟代
DNA
2'-甲氧基乙基(MOE)
5-甲基2'-甲氧基乙基
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38

图1K

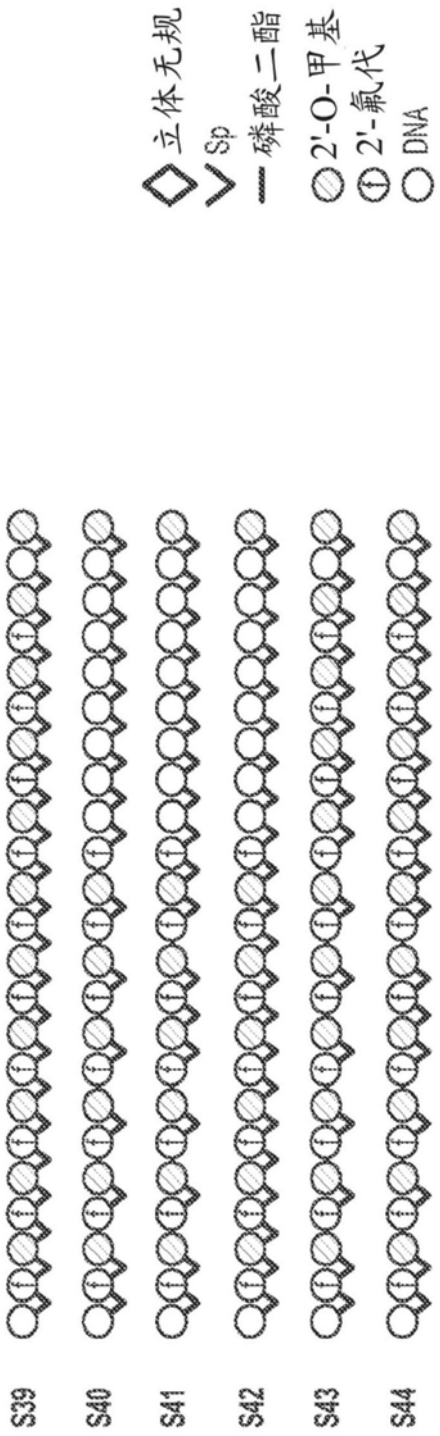


图1L

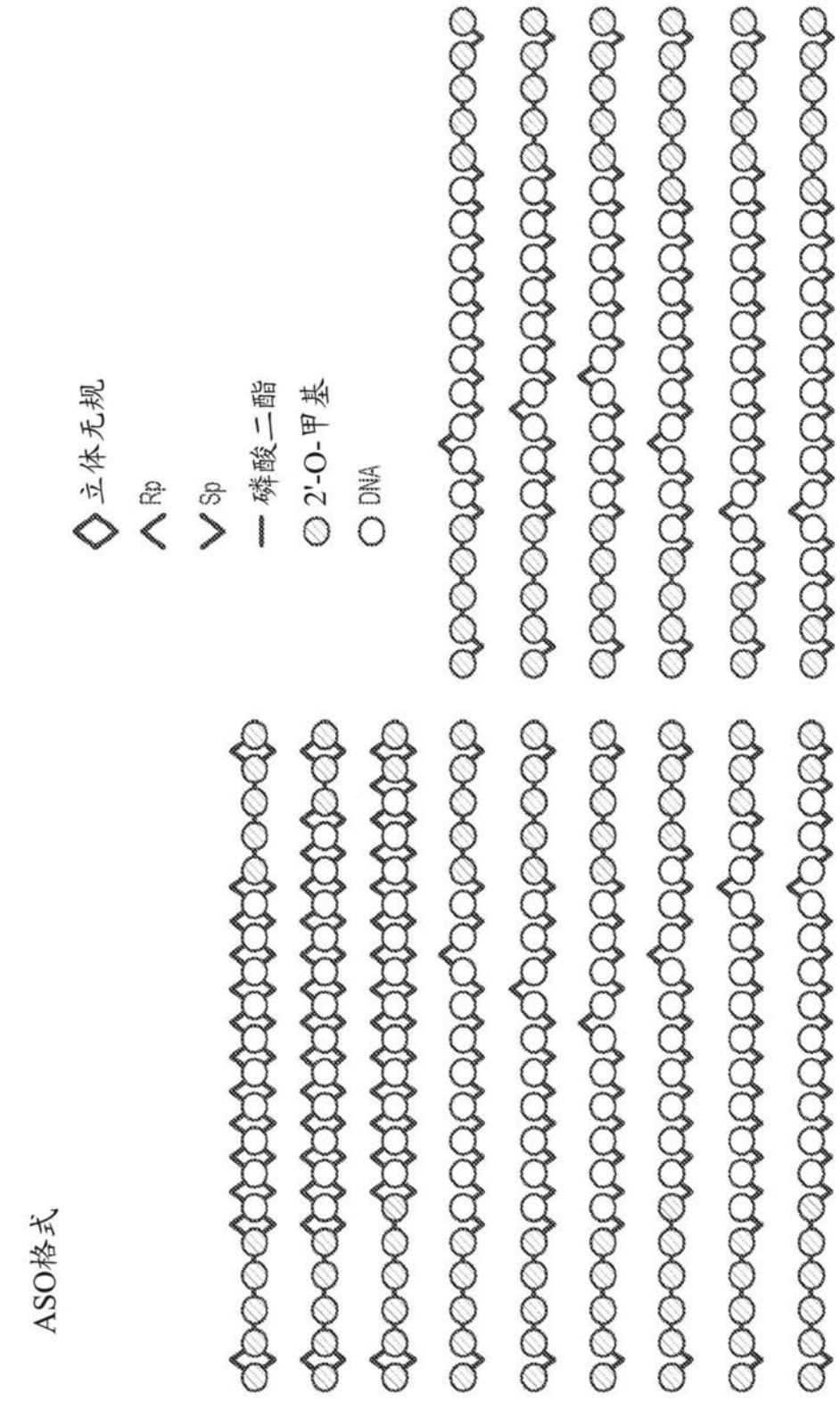


图2

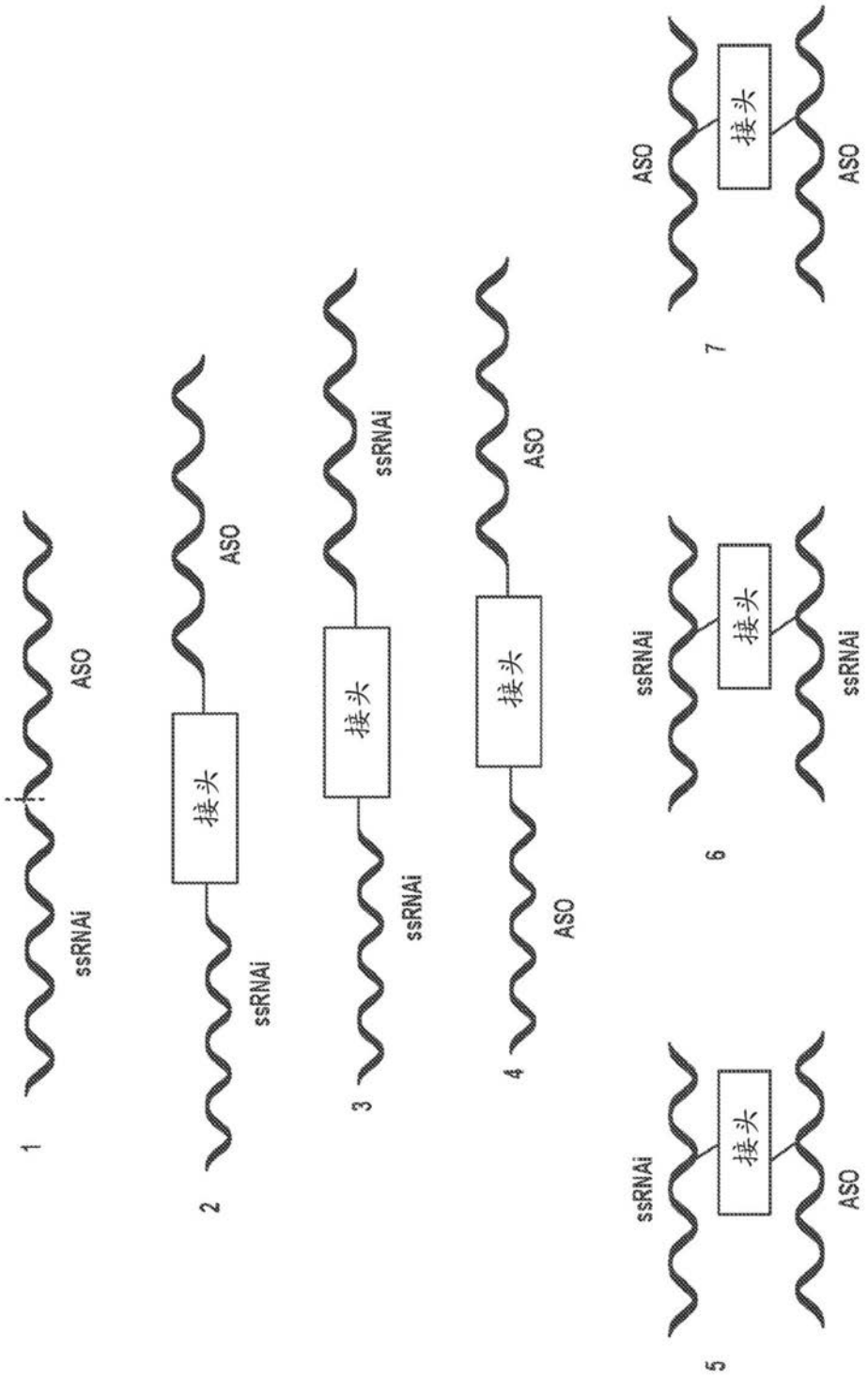

1
ssRNAi
ASO
2
ssRNAi
接头
ASO
3
ssRNAi
接头
ssRNAi
4
ASO
接头
ASO
5
ssRNAi
接头
ASO
6
ssRNAi
接头
ssRNAi
7
ASO
接头
ASO

图3A

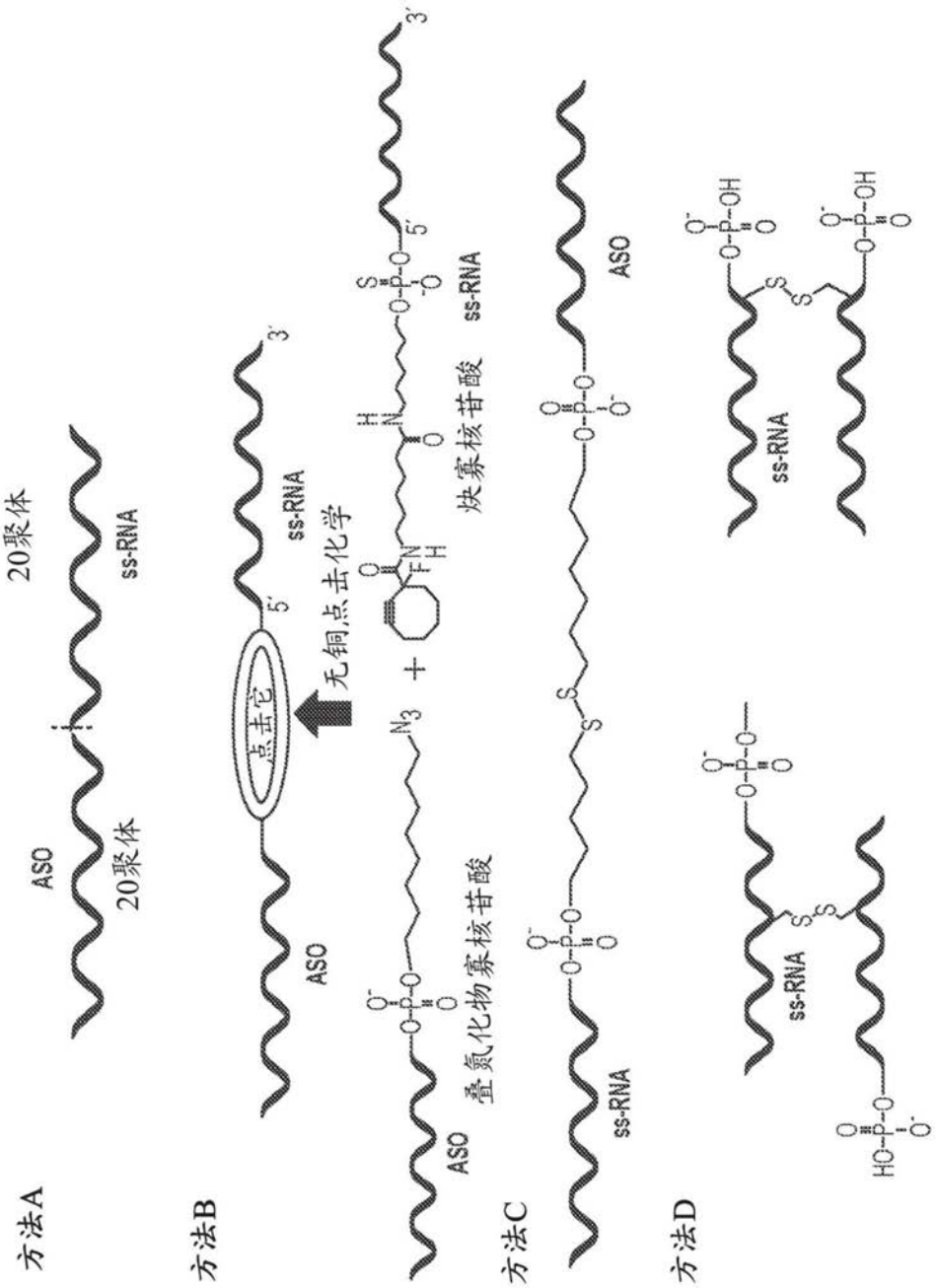

方法A
20聚体
ASO
20聚体
ss-RNA
方法B
点击它
无铜点击化学
ASO
ss-RNA
叠氮化物寡核苷酸
炔寡核苷酸
ss-RNA
方法C
ASO
ss-RNA
方法D
ss-RNA

图3B