201722439

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201722439 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：105132669 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 10 月 07 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/712 (2006.01)* *A61P21/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/10/09 美國 62/239,839

2016/05/04 美國 62/331,961

2016/05/04 美國 62/331,966

(71)申請人：波濤生命科學有限公司 (新加坡) WAVE LIFE SCIENCES LTD. (SG)
新加坡

(72)發明人：巴特勒 大衛 查理斯 唐納 BUTLER, DAVID CHARLES DONNELL (GB)；法蘭西斯 克里斯多夫 J FRANCIS, CHRISTOPHER J. (AU)；岩本直樹 IWAMOTO, NAOKI (JP)；瓦吉斯 錢德拉 VARGEESE, CHANDRA (US)；福爾帝 格雷勾里 L VERDINE, GREGORY L. (US)；張 敬新 ZHANG, JASON JINGXIN (US)；米納 MEENA (IN)；楊 海林 YANG, HAILIN (US)；法蘭克 卡梅涅茨基 瑪麗亞 大衛 FRANK-KAMENETSKY, MARIA DAVID (US)；陸 根良 LU, GENLIANG (US)；戴瓦卡拉曼恩 塞斯麥哈凡 DIVAKARAMENON, SETHUMADHAVAN (IN)；馬拉帕 薩瑞曼尼恩 MARAPPAN, SUBRAMANIAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：38 共 1215 頁

(54)名稱

寡核苷酸組合物及其方法

OLIGONUCLEOTIDE COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

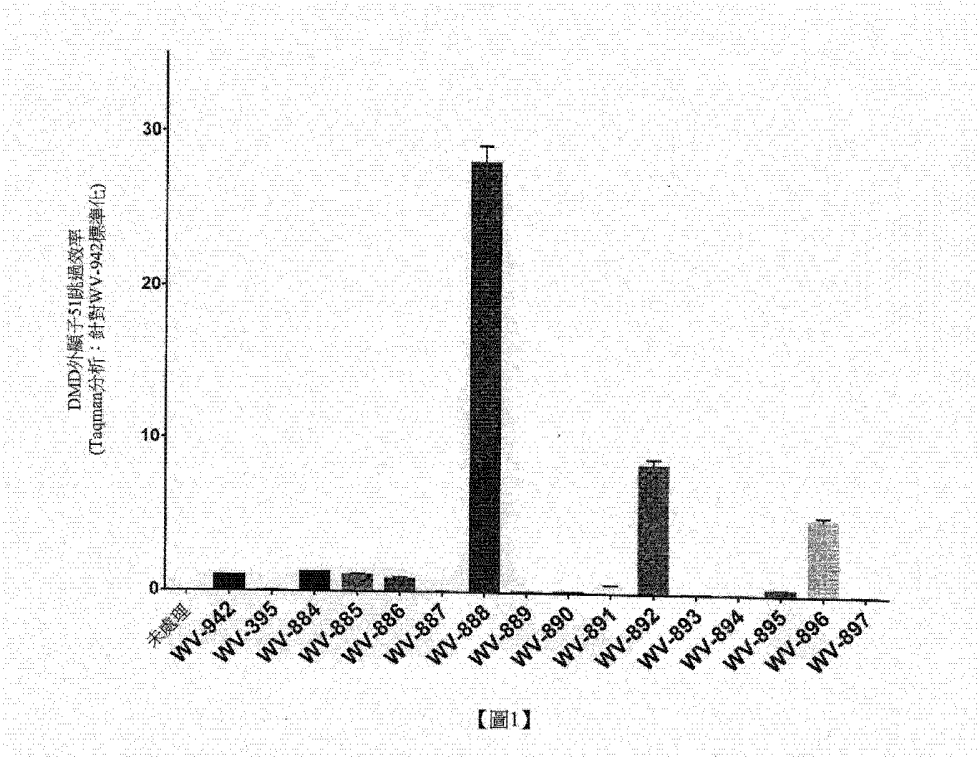
(57)摘要

本發明尤其關於經設計之寡核苷酸、其組合物及方法。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供改變的轉錄物剪接。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有低毒性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供改良的蛋白質結合概況(profiles)。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有改良的傳遞。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有改良的吸收。在一些實施例中，本發明提供使用所提供之寡核苷酸組合物來治療疾病的方法。

Among other things, the present disclosure relates to designed oligonucleotides, compositions, and methods thereof. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions provide altered splicing of a transcript. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions have low toxicity. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions provide improved protein binding profiles. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions have improved delivery. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions have improved uptake. In some embodiments, the present disclosure provides methods for treatment of diseases using provided oligonucleotide compositions.

指定代表圖：

TW 201722439 A



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

寡核苷酸組合物及其方法

【英文發明名稱】

OLIGONUCLEOTIDE COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

寡核苷酸適用於治療、診斷、研究及奈米材料應用。天然產生之核酸(例如，未經修飾之DNA或RNA)在療法上之用途可能有限，例如歸因於其對細胞外及細胞內核酸酶之不穩定性及/或其不良的細胞透性及分佈。需要新穎且改良之寡核苷酸及寡核苷酸組合物，諸如新穎反義及siRNA寡核苷酸及寡核苷酸組合物。

【發明內容】

本發明尤其認識到，寡核苷酸之結構要素，諸如鹼基序列、化學修飾(例如，糖、鹼基及/或核苷酸間鍵聯之修飾、及其模式)及/或立體化學(例如，主鏈對掌性中心(對掌性核苷酸間鍵聯)之立體化學及/或其模式)會對寡核苷酸特性(例如活性、毒性(例如如可由蛋白質結合特徵介導)、穩定性、剪接改變能力等)造成巨大影響。在一些實施例中，本發明證明，包含具有受控結構要素(例如受控化學修飾及/或受控主鏈立體化學模式)之寡核苷酸的寡核苷酸組合物提供出人意料的特性，包括(但不限於)某些活性、毒性等。在一些實施例中，本發明證明，例如活性、毒性等寡核苷酸特性可藉由化學修飾(例如，糖、鹼基、核苷酸間鍵聯等之修飾)、對掌性

結構(例如，對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學及其模式等)及/或其組合來調節。

特定言之，在一些實施例中，本發明提供用於改變轉錄物之剪接的組合物及方法。諸如前體mRNA之轉錄物的剪接為轉錄物在多種高等真核生物中執行其生物功能的基本步驟。剪接過程中之缺陷及/或不足會影響生物功能及/或具有病理結果。舉例而言，多種人類遺傳疾病係由導致剪接缺陷的突變引起的，且多種疾病係與不歸因於顯性突變的剪接缺陷相關。在一些實施例中，本發明認識到，靶向剪接，尤其經由包含具有本發明中所述之化學修飾及/或立體化學模式之寡核苷酸的組合物靶向剪接，可有效地校正疾病相關之異常剪接，及/或引入及/或增強通向所要產物之有利剪接，該等所要產物例如可修復、恢復或增加新的所要生物功能的mRNA、蛋白質等。舉例而言，在一些實施例中，包含DMD之突變外顯子51可導致框移(frameshift)、提前終止密碼子(premature stop codon)及/或一或多個下游外顯子缺失。在一些實施例中，本發明提供可有效地跳過DMD之外顯子51以恢復閱讀框架，使得可產生更短但部分功能性肌縮蛋白的組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供可有效地跳過DMD之突變型外顯子51以恢復閱讀框架，使得可產生更短但部分功能性肌縮蛋白的組合物及方法。在一些實施例中，所提供之組合物及方法可改變轉錄物之剪接，從而有效地減少不合需要之剪接產物之含量。舉例而言，在一些實施例中，藉由跳過前體mRNA之一或多個外顯子以產生具有框移及/或過早終止密碼子的mRNA，所提供之組合物及方法可有效地阻斷基因表現；在一些實施例中，此類基因為突變基因。一般熟習此項技術者瞭解，所提供之技術(寡核苷酸、組合物、方法等)亦可用於其他DMD外顯子或

其他轉錄物之一或多個外顯子之外顯子跳過，根據本發明治療疾病及/或病狀，舉例而言，US 7,534,879中所述且以引用的方式併入本文中者。

在一些實施例中，本發明認識到，可使用化學修飾、立體化學及其組合來改良寡核苷酸組合物之特性，包括(但不限於)其調節轉錄物之剪接的能力。在一些實施例中，本發明提供適用於改良藉由寡核苷酸達成之轉錄物剪接的化學修飾及其模式。

本發明尤其證明，可使用立體化學來調節藉由寡核苷酸組合物達成之轉錄物剪接。在一些實施例中，本發明提供化學修飾與立體化學之組合來改良寡核苷酸之特性，例如其改變轉錄物之剪接的能力。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物，當相比於參考條件(例如，不存在該組合物、存在參考組合物(例如，具有相同鹼基序列、相同化學修飾等之寡核苷酸的立體無規組合物、另一立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物等)及其組合)時，其提供改變的剪接，其可傳遞一或多種所要生物作用，例如增加所要蛋白質之產生，藉由產生具有框移突變及/或提前終止密碼子之mRNA阻斷基因表現，阻斷表現具有框移突變及/或提前終止密碼子之mRNA的基因的基因表現等。在一些實施例中，相比於參考條件，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物為出乎意料地有效的。在一些實施例中，所要生物作用(例如，如藉由所要mRNA、蛋白質等之增加含量；不當mRNA、蛋白質等之減少含量所量度)可增強超過5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。

本發明認識到面臨著提供低毒性寡核苷酸組合物及其方法之挑戰。在一些實施例中，本發明提供毒性降低之寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供免疫反應減弱之寡核苷酸組合物及方法。在一些實

施例中，本發明認識到，由寡核苷酸誘發之各種毒性係與補體活化相關。在一些實施例中，本發明提供補體活化降低之寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供經由替代路徑之補體活化降低的寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供經由傳統路徑之補體活化降低的寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供藥物誘發之血管損傷減少之寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供注射部位發炎減少之寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，降低的毒性可經由一般熟習此項技術者廣泛已知且實踐之一或多種分析來評估，例如評估完全活化產物、蛋白質結合等之含量，如本文所述。

在一些實施例中，本發明提供hTLR9活性之拮抗作用增強的寡核苷酸。在一些實施例中，某些疾病(例如DMD)係與發炎相關，例如肌肉組織發炎。在一些實施例中，所提供之技術(例如，寡核苷酸、組合物、方法等)提供具有增強的活性(例如，經由DMD之突變型外顯子51 (或其他外顯子，視基因型而定)之外顯子跳過)及hTLR9拮抗活性的蛋白質，其可有益於一或多種與發炎相關的病狀及/或疾病。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及/或其組合物提供外顯子跳過能力及hTLR9拮抗活性兩者。在一些實施例中，包含一或多個脂質部分的寡核苷酸(例如，與脂質結合的寡核苷酸)提供出乎意料地高的外顯子跳過效率及hTLR9拮抗活性。在一些實施例中，包含預定含量之包含一或多個脂質部分之寡核苷酸(例如，與脂質結合的寡核苷酸)的對掌性受控寡核苷酸組合物提供出乎意料地高的外顯子跳過效率及hTLR9拮抗活性。

在一些實施例中，本發明證明，例如活性、毒性等寡核苷酸特性可經由化學修飾來調節。在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個

寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，且包含一或多個經修飾之糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯或其組合。在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，且包含一或多個經修飾之糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯或其組合。舉例而言，在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，且包含一或多個經修飾之糖部分；在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，且包含一或多個經修飾之糖部分及一或多個天然磷酸酯鍵聯；在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，且包含一或多個經修飾之糖部分及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；在一些實施例中，本發明提供一種包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸具有共同鹼基序列，且包含一或多個經修飾之糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物為對掌性受控的，因為第一複數個寡核苷酸之含量為預定的，且第一複數個寡核苷酸在一或多個對掌性核苷酸間鍵聯處共用共同立體化學組態。舉例而言，在一些實施例中，第一複數個之寡核苷酸在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個或更多個對掌性核苷酸間鍵聯處共用共同立體化學組態，其各自獨立地為*Rp*或*Sp*；在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在各對掌性核苷酸間鍵聯處共用共同立體化

學組態。在一些實施例中，組合物中預定含量之寡核苷酸共用共同立體化學組態(獨立地*Rp*或*Sp*)的情況下，對掌性核苷酸間鍵聯稱為對掌性受控核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中預定含量之寡核苷酸，例如某些例示性組合物之第一複數個寡核苷酸，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個或更多個對掌性受控核苷酸間鍵聯；在一些實施例中，至少5個核苷酸間鍵聯為對掌性受控的；在一些實施例中，至少10個核苷酸間鍵聯為對掌性受控的；在一些實施例中，至少10個核苷酸間鍵聯為對掌性受控的；在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯為對掌性受控的。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸具有翼-核心-翼結構。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯且無天然磷酸酯鍵聯，且核心包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個天然磷酸酯鍵聯且視情況包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，且核心包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，且核心包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，且核心包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且無天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含經修飾之糖部分。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有本發明中所述之式

I結構。在一些實施例中，經修飾之糖部分經2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-R^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-F。如更詳細地描述，所提供之寡核苷酸可包含超過一種類型之糖修飾；在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2'-F及2'-OR^1修飾兩者。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2'-F及2'-OMe修飾兩者。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2'-F及2'-OMe修飾兩者，及硫代磷酸酯及天然磷酸酯鍵聯兩者。在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯(例如硫代磷酸酯鍵聯)為對掌性受控的。在一些實施例中，該等所提供組合物具有較低毒性。在一些實施例中，所提供組合物具有較低補體活化。

在一些實施例中，本發明提供蛋白質結合概況改良的寡核苷酸組合物，例如有害蛋白質結合減少及/或有利蛋白質結合增加。在一些實施例中，本發明提供用於改良寡核苷酸組合物之傳遞的方法，其包含提供蛋白質結合概況改良的寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明證明，藉由寡核苷酸組合物達成之蛋白質結合可經由化學修飾、立體化學或其組合調節。在一些實施例中，藉由寡核苷酸組合物達成之蛋白質結合可藉由併入經修飾之核苷酸間鍵聯來調節。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯之百分比增加促使寡核苷酸與某些蛋白質之結合增加。在一些實施例中，用天然磷酸酯鍵聯替換一或多種經修飾之核苷酸間鍵聯促使與某些蛋白質之結合減少。在一些實施例中，用經修飾之核苷酸間鍵聯替換一或多種天然磷酸酯鍵聯促使與某些蛋白質之結合增加。在一些實施例中，某些化學修飾促使與某些蛋白質之蛋白質結合增加。在一些實施例中，某些化學修飾促使與某些蛋白質之蛋白質結合減少。在一些實施例中，相同種類之不同化學修飾得到不同的蛋白質結合。舉例而言，在一些實施例中，2'-

MOE促使蛋白質結合相比於2'-OMe而言減少(至少在某些情況下，例如序列、立體化學等)。

本發明尤其認識到，立體無規寡核苷酸製劑含有複數個彼此不同的獨特化學實體，例如在寡核苷酸鏈內之個別主鏈對掌性中心之立體化學結構方面不同。在不控制主鏈對掌性中心之立體化學的情況下，立體無規寡核苷酸製劑提供不受控組合物，其包含不確定含量之寡核苷酸立體異構體。即使此等立體異構體可具有相同鹼基序列及/或化學修飾，但其為不同的化學實體，此至少歸因於其不同的主鏈立體化學，且其可具有如本文中所展現的不同特性，例如活性、毒性、分佈等。本發明尤其提供為或含有感興趣寡核苷酸之特定立體異構體的對掌性受控組合物；與對掌性不控制組合物相反，對掌性受控組合物包含預定含量之特定寡核苷酸立體異構體。在一些實施例中，特定立體異構體可例如由其鹼基序列、其長度、其主鏈鍵聯模式及其主鏈對掌性中心模式定義。如此項技術中所瞭解，在一些實施例中，鹼基序列可指寡核苷酸中之核苷殘基(例如，糖及/或鹼基組分，相對於標準天然產生之核苷酸而言，諸如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥苷、胸腺嘧啶及尿嘧啶)之一致性及/或修飾狀態及/或可指該等殘基之雜交特徵(亦即，與特定互補殘基雜交之能力)。在一些實施例中，本發明證明，經由在寡核苷酸內包含及/或定位特定對掌性結構達成之特性改良(例如，活性改良、毒性降低等)可類似於或甚至優於經由使用化學修飾達成之彼等特性改良，該化學修飾例如特定主鏈鍵聯、殘基修飾等(例如，經由使用某些類型之經修飾之磷酸酯[例如硫代磷酸酯、經取代之硫代磷酸酯等]、糖修飾[例如2'-修飾等]及/或鹼基修飾[例如甲基化等])。在一些實施例中，本發明證明，包含某些化學修飾(例如，2'-F、2'-OMe、硫代磷酸酯

核苷酸間鍵聯、脂質結合等)之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物展現出乎意料地高的外顯子跳過效率。

本發明尤其證明，可使用立體化學來調節寡核苷酸組合物之毒性。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物，當相比於共用相同鹼基序列及化學修飾之寡核苷酸的相應立體無規(或不控制對掌性)寡核苷酸組合物時，該等對掌性受控寡核苷酸組合物具有較低毒性。在一些實施例中，包含更多*R*p對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物具有更低毒性。在一些實施例中，具有單一*R*p對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物相比於其他對掌性受控寡核苷酸組合物及/或共用相同鹼基序列及化學修飾之寡核苷酸的相應立體無規寡核苷酸組合物而言，毒性增加。在一些實施例中，單一*R*p對掌性核苷酸間鍵聯係在序列中間。在一些實施例中，在5'及/或3'端包含一或多個*R*p對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物提供較低毒性。在一些實施例中，在5'及/或3'端包含一或多個天然磷酸酯鍵聯之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物提供較低毒性。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯具有式I結構。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。

本發明尤其認識到，在一些實施例中，寡核苷酸之特性(例如，活性、毒性、分佈、藥物動力學等)可藉由使其主鏈對掌性中心模式最佳化，視情況與寡核苷酸之一或多種其他特徵(例如，化學修飾、諸如鍵聯模式、核苷修飾模式之修飾模式、與脂質或其他部分之結合等)的調整/最佳化相組合來進行調整。在一些實施例中，本發明認識到，在一些實施例

中，寡核苷酸之特性(例如，活性、毒性等)可藉由使其主鏈對掌性中心模式最佳化，視情況與寡核苷酸之一或多種其他特徵(例如，化學修飾、諸如鍵聯模式、核苷修飾模式之修飾模式等)的調整/最佳化相組合來進行調整。在一些實施例中，本發明認識到且證明，諸如核苷及核苷酸間鍵聯之修飾的化學修飾可提供增強的特性。在一些實施例中，本發明證明，化學修飾與立體化學之組合可提供出人意料的大大改良的特性(例如，活性、毒性、分佈、藥物動力學等)。在一些實施例中，本發明證明，化學修飾與立體化學之組合可提供出人意料的大大改良的特性(例如，活性、毒性、分佈、藥物動力學等)。在一些實施例中，諸如糖、鹼基及/或核苷酸間鍵聯之修飾的化學組合與立體化學模式組合，提供具有出乎意料地增強的特性的寡核苷酸及其組合物，該等出乎意料地增強的特性包括低毒性、較佳的蛋白質結合概況等。在一些實施例中，所提供之包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物為對掌性受控的，且第一複數個寡核苷酸包含一或多個糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之2'修飾的組合。在一些實施例中，所提供之包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物為對掌性受控的，且第一複數個寡核苷酸包含一或多個糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯、一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之2'修飾的組合，其中5'及/或3'端核苷酸間鍵聯為對掌性的。在一些實施例中，5'及3'端核苷酸間鍵聯均為對掌性的。在一些實施例中，5'及3'端核苷酸間鍵聯均為對掌性的且為*S*p。在一些實施例中，所提供之包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物為對掌性受控的，且第一複數個寡核苷酸包含一或多個糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯、一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之2'修飾與(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之立體化學

模式的組合，其中m > 2。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯具有式I結構。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含翼及核心區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心-翼結構，其中核心區包含一或多個糖部分及/或核苷酸間鍵聯，翼區中不含。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心-翼結構，其中核心區包含一或多個糖部分及核苷酸間鍵聯，翼區中不含。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心-翼結構，其中核心區包含一或多個糖部分，翼區中不含。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心-翼結構，其中核心區包含一或多個核苷酸間鍵聯，翼區中不含。在一些實施例中，核心區包含經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心區中之各糖部分經修飾。例示性糖修飾為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於)本發明中所述之彼等糖修飾。在一些實施例中，核心包含至少一個對掌性受控核苷酸間鍵聯(例如，呈*Sp*或*Rp*組態之硫代磷酸酯)及至少一個非對掌性核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些實施例中，核心包含至少一個呈*Sp*組態之對掌性受控硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯及至少一個非對掌性核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些實施例中，各翼區不含經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心區包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心核苷後之各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含至少一個對掌性受控核苷酸間鍵聯(例如，呈*Sp*或*Rp*組態之硫代磷酸酯)及至少一個非對掌性核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些實施例中，翼包含至少一個呈*Sp*組態之對掌性受控硫代磷酸酯核苷酸

間鍵聯及至少一個非對掌性核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些實施例中，翼包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心核苷後之各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。舉例而言，參見WV-1111。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個對掌性受控核苷酸間鍵聯(例如，呈Sp或Rp組態之硫代磷酸酯)及至少一個在鍵聯磷處為非對掌性的核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個核苷酸間鍵聯，其為呈Sp組態之對掌性受控硫代磷酸酯；及至少一個在鍵聯磷處為非對掌性的核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為嵌段體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為交替體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為包含交替嵌段之交替體。在一些實施例中，嵌段體或交替體可由化學修飾(包括存在或不存在)定義，例如鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾、立體化學等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同核苷酸間鍵聯之嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有經修飾之核苷酸間鍵聯及天然磷酸酯鍵聯之嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同核苷酸間鍵聯之交替嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有經修飾之核苷酸間鍵聯及天然磷酸酯鍵聯之交替嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之核苷酸間鍵聯的交替嵌段。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有如本文所述之主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，各包含經修飾之核

苷酸間鍵聯的嵌段具有相同的主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有不同的主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有不同的長度及/或修飾。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有相同的長度及/或修飾。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有相同長度。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯的嵌段具有相同核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含在5'端的第一嵌段(5'嵌段)及在3'端的第二嵌段(3'嵌段)，其各自獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段及3'嵌段各自獨立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段及3'嵌段各自獨立地包含至少4個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段及3'嵌段各自獨立地包含至少5個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段及3'嵌段各自獨立地包含至少6個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段及3'嵌段各自獨立地包含至少7個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，嵌段內的經

修飾之核苷酸間鍵聯為連續的。在一些實施例中，5'嵌段之各鍵聯獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段之各鍵聯獨立地為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，5'嵌段之各鍵聯獨立地為對掌性受控的。在一些實施例中，5'嵌段之各鍵聯為*S*p。在一些實施例中，3'嵌段之各鍵聯獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段之各鍵聯獨立地為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，3'嵌段之各鍵聯獨立地為對掌性受控的。在一些實施例中，3'嵌段之各鍵聯為*S*p。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有糖修飾之嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個含有一或多個2'-F修飾之嵌段(2'-F嵌段)。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有連續2'-F修飾之嵌段。在一些實施例中，嵌段包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個連續2'-F修飾。在一些實施例中，嵌段包含4個或更多個2'-F修飾。在一些實施例中，嵌段包含5個或更多個2'-F修飾。在一些實施例中，嵌段包含6個或更多個2'-F修飾。在一些實施例中，嵌段包含7個或更多個2'-F修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個含有一或多個2'-OR^1修飾之嵌段(2'-OR^1嵌段)。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2'-F及2'-OR^1嵌段兩者。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含交替的2'-F及2'-OR^1嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含在5'端的第一2'-F嵌段及在3'端的第二2'-F嵌段，其各自獨立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個連續2'-F修飾；在一些實施例中，其各自獨立地包含4個或更多個2'-F修飾；在一些實施例中，其各自獨立地包含5個或更多個2'-F修飾；在一些實施例中，其各自

獨立地包含6個或更多個2'-F修飾；在一些實施例中，其各自獨立地包含7個或更多個2'-F修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'嵌段，其中5'嵌段之各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3'嵌段，其中3'嵌段之各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，該等所提供之寡核苷酸在5'與3' 2'-F嵌段之間包含一或多個2'-OR^1嵌段，且視情況包含一或多個2'-F嵌段。在一些實施例中，該等所提供之寡核苷酸在5'與3' 2'-F嵌段之間包含一或多個2'-OR^1嵌段及一或多個2'-F嵌段(例如，WV-3407、WV-3408等)。

在一些實施例中，嵌段為立體化學嵌段。在一些實施例中，嵌段為*R*p嵌段，因為該嵌段之各核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，5'嵌段為*R*p嵌段。在一些實施例中，3'嵌段為*R*p嵌段。在一些實施例中，嵌段為*S*p嵌段，因為該嵌段之各核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，5'嵌段為*S*p嵌段。在一些實施例中，3'嵌段為*S*p嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含*R*p及*S*p嵌段兩者。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個*R*p，但無*S*p嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個*S*p，但無*R*p嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個PO嵌段，其中各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，5'嵌段為*S*p嵌段，其中各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'嵌段為*S*p嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為經修飾之核苷酸間鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'嵌段為*S*p嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為硫代磷酸酯鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'嵌段包含4個或更多個核苷單元。在一些實施例中，5'嵌段包含5個或更多個核苷單元。在一些實施例中，5'嵌段包含6個或更多個核

苷單元。在一些實施例中，5'嵌段包含7個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'嵌段為*S*p嵌段，其中各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'嵌段為*S*p嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為經修飾之核苷酸間鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'嵌段為*S*p嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為硫代磷酸酯鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'嵌段包含4個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'嵌段包含5個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'嵌段包含6個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'嵌段包含7個或更多個核苷單元。

在一些實施例中，區域或寡核苷酸中一種類型之核苷之後為特定類型之核苷酸間鍵聯，例如天然磷酸酯鍵聯、經修飾之核苷酸間鍵聯、*R*p對掌性核苷酸間鍵聯、*S*p對掌性核苷酸間鍵聯等。在一些實施例中，A之後為*S*p。在一些實施例中，A之後為*R*p。在一些實施例中，A之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。在一些實施例中，U之後為*S*p。在一些實施例中，U之後為*R*p。在一些實施例中，U之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。在一些實施例中，C之後為*S*p。在一些實施例中，C之後為*R*p。在一些實施例中，C之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。在一些實施例中，G之後為*S*p。在一些實施例中，G之後為*R*p。在一些實施例中，G之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。在一些實施例中，C及U之後為*S*p。在一些實施例中，C及U之後為*R*p。在一些實施例中，C及U之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。在一些實施例中，A及G之後為*S*p。在一些實施例中，A及G之後為*R*p。在一些實施例中，A及G之後為天然磷酸酯鍵聯(PO)。舉例而言，參見WV-1111、WV-1112、WV-XXX1等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有經修飾之糖部分及未

經修飾之糖部分的交替嵌段。在一些實施例中，經修飾之糖部分包含2'修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含交替的經2'-OMe修飾之糖部分及未經修飾之糖部分。舉例而言，參見WV-1112、WV-1113等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之糖部分及/或未經修飾之糖部分的交替嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之糖部分及未經修飾之糖部分的交替嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之糖部分的交替嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含含有不同的經修飾之糖部分的交替嵌段，其中經修飾之糖部分包含不同的2'修飾。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含逐個含有2'-OMe及2'-F的交替嵌段。舉例而言，參見WV-1712、WV1713、WV-1714等。

在一些實施例中，區域或寡核苷酸中一種類型的核苷為經修飾的，視情況經不同於另一類型之核苷的修飾加以修飾。在一些實施例中，區域或寡核苷酸中一種類型的核苷經不同於另一類型之核苷的修飾加以修飾。舉例而言，在一些實施例中，嘧啶核苷包含2'-F修飾，且嘌呤核苷包含2'-OMe修飾。在一些其他實施例中，嘧啶核苷包含2'-OMe修飾，且嘌呤核苷包含2'-F修飾。在一些實施例中，G及C具有一種類型之糖修飾，且A及U具有另一類型之糖修飾。在一些實施例中，G及C包含2'-OMe修飾，且A及U包含2'-F修飾。在一些實施例中，G及C包含2'-F修飾，且A及U包含2'-OMe修飾。

在一些實施例中，在未經修飾之糖部分之後的核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，在未經修飾之糖部分之後的核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，在未經修飾之糖部分之後的

各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，在未經修飾之糖部分之後的各核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，在未經修飾之糖部分之後的核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，在經修飾之糖部分之後的各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。舉例而言，參見WV-1111、WV1112等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經2'-F修飾之糖部分，其3'-核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*Rp*。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*Sp*。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經2'-OR^1修飾之糖部分，其3'-核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含重複的(*Sp*)m(*Rp*)n、(*Rp*)n(*Sp*)m、(*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m或(*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m單元。在一些實施例中，重複單元為(*Sp*)m(*Rp*)n。在一些實施例中，重複單元為*SpRp*。在一些實施例中，重複單元為*SpSpRp*。在一些實施例中，重複單元為*SpRpRp*。在一些實施例中，重複單元為*RpRpSp*。在一些實施例中，重複單元為(*Rp*)n(*Sp*)m。在一些實施例中，重複單元為(*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m。在一些實施例中，重複單元為(*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*Rp*/*Sp*)-(全*Rp*或全*Sp*)-(*Rp*/*Sp*)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*Rp*)-(全*Sp*)-(*Rp*)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*Sp*)-(全*Sp*)-(*Sp*)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*Sp*)-(全*Rp*)-(*Sp*)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含

(*R*p/*S*p)-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(全*R*p或全*S*p)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)-(全*S*p)-(*S*p)。在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p)-(全*S*p)-(*R*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)-(全*R*p)-(*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)。

在一些實施例中，本發明提供具有低毒性之寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供具有改良的蛋白質結合概況的寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供與白蛋白之結合改良的寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供組合物具有低毒性且與某些所要蛋白質之結合改良。在一些實施例中，所提供組合物具有低毒性且與某些所要蛋白質之結合改良。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物同時提供相同程度或大大增強的穩定性及/或活性，例如較佳目標裂解模式、較佳目標裂解效率、較佳目標特異性等。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉

錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到剪接改變。

在一些實施例中，參考條件為不存在該組合物。在一些實施例中，參考條件為存在參考組合物。包含參考的複數個寡核苷酸的例示性參考組合物廣泛描述於本發明中。在一些實施例中，相比於所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸，參考的複數個寡核苷酸具有不同的結構要素(化學修飾、立體化學等)。在一些實施例中，參考組合物為具有相同化學修飾之寡核苷酸的立體無規製劑。在一些實施例中，參考組合物為立體異構體之混合物，而所提供之組合物為一種立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的鹼基序列。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的化學修飾。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的糖修飾。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的鹼基修飾。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的核苷酸間鍵聯修飾。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸具有與所提供組合物中之第一複數個寡核苷酸相同的立體化學，但具有不同的化學修飾，例如鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾等。

例示性剪接系統為此項技術中廣泛已知的。在一些實施例中，剪接系統為活體內或活體外系統，其包括足以達成相關目標轉錄物之剪接的組分。在一些實施例中，剪接系統為或包含剪接體(例如，蛋白質及/或其

RNA組分)。在一些實施例中，剪接系統為或包含細胞器膜(例如，細胞核膜)及/或細胞器(例如，細胞核)。在一些實施例中，剪接系統為或包含細胞或其群體。在一些實施例中，剪接系統為或包含組織。在一些實施例中，剪接系統為或包含生物體，例如動物，例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、猴、人類等。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；或

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複

數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有三個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

核心區5'端之翼區在該翼中在天然磷酸酯鍵聯之後包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

核心區3'端之翼區在該翼中在天然磷酸酯鍵聯之前包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯；

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個

經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含翼區及核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

翼區具有二個或更多個鹼基之長度，且包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

該翼區在核心區之5'端且在其3'端在二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯，或該翼區在核心區之3'端且在其5'端在二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

核心區5'端之翼區在其3'端在二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯；

核心區3'端之翼區在其5'端在二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其：

1) 具有共同鹼基序列；且

2) 包含一或多個翼區及一核心區；

其中：

各翼區包含至少一個經修飾之糖部分；且

各核心區包含至少一個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含由具有以下定義之寡核苷酸：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式，該組合物為基本上純的單一寡核苷酸製劑，因為該組合物中預定含量之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其特徵在於：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式；

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列及長度之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其特徵在於：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式，該組合物為基本上純的單一寡核苷酸製劑，因為該組合物中至少約10%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含預定含量之寡核苷酸，該等寡核苷酸包含一或多個翼區及一共同核心區，其中：

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地且視情況包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯；

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多

個對掌性核苷酸間鍵聯，且共同核心區具有：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個經修飾之糖部分；

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸之各翼區獨立地包含3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個鹼基。在一些實施例中，各翼區獨立地包含3個或更多個鹼基。在一些實施例中，各翼區獨立地包含4個或更多個鹼基。在一些實施例中，各翼區獨立地包含5個或更多個鹼基。在一些實施例中，各翼區獨立地包含6個或更多個鹼基。在一些實施例中，各翼區獨立地包含7個或更多個鹼基。在一些實施例中，翼中之各糖部分經修飾。在一些實施例中，修飾為2'修飾。在一些實施例中，各修飾為2'修飾。在一些實施例中，修飾為2'-F。在一些實施例中，各修飾為2'-F。在一些實施例中，修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，各修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，各修飾為2'-OMe。在一些實施例中，各修飾為2'-OMe。在一些實施例中，各修飾為2'-MOE。在一些實施例中，各修飾為2'-MOE。在一些實施例中，修飾為LNA糖修飾。在一

些實施例中，各修飾為LNA糖修飾。在一些實施例中，翼中之各核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼中之各核苷酸間鍵聯為*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心區包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，在所提供之組合物中，寡核苷酸之含量，諸如複數個寡核苷酸(例如，第一複數個寡核苷酸、參考的複數個寡核苷酸等)之含量為預定的。舉例而言，如一般熟習此項技術者容易瞭解，複數個寡核苷酸(例如第一複數個寡核苷酸)的所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含預定含量之該等複數個寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列及至多30個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列及至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列及至多50個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基的鹼基序列，及至

多30個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基之鹼基序列，及至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基之鹼基序列，及至多50個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸的鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且具有至多30個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸的鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且具有至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸的鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且具有至多50個鹼基之長度。

在一些實施例中，複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，且寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含

UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，且寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，且寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度。

在一些實施例中，複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控

中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心。

在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，

且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少一個對掌性受控中心，其為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。

在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少

三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與

UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少三個對掌性受控中心。

在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，且寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之至少15個相鄰鹼基，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對

掌性受控中心，其各自為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多30個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多40個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列具有不超過5個錯配的序列，寡核苷酸具有至多50個鹼基之長度，且共同主鏈對掌性中心模式包含至少五個對掌性受控中心，其各自為呈*S*p組態之硫代磷酸酯。在一些實施例中，錯配為當最大限度地比對及比較二個序列時，鹼基序列或長度之間的差異。舉一非限制性實例，若在一個序列中之特定位置處的鹼基與另一序列中之對應位置處的鹼基之間存在差異，則視為錯配。因此，舉例而言，若一個序列中之位置具有特定鹼基(例如，A)，且另一序列上之對應位置具有不同鹼基(例如，G、C或U)，則視為錯配。例如，若一個序列中之位置具有鹼基(例如，A)，且另一序列上之對應位置不含鹼基(例如，該位置為包含磷酸酯-糖主鏈但不含鹼基的無鹼基核苷酸)或跳過該位置，則亦視為錯配。任一序列中(或有義股或反義股中)之單股缺口可不視為錯配，舉例而言，若一個序列包含序列5'-AG-3'，但另一序列包含在A與G之間具有單股缺口的序列5'-AG-3'，則不視為錯配。鹼基修飾一般不視為錯配，舉例而言，若一個序列包含C，且另一序列在相同位置處包含經修飾之C (例如，具有2'修飾)，則可不視為錯

配。

在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSO、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SOSOOSOOSO、SSOSOOSOOSOS、SSSOSOOSOOSOS、SSSSOSOOSOOSOSS、SSSSSOSOOSOOSOSSS、SSSSSSOSOOSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSOSSOOSSS、OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS或OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O為非對掌性中心且S為呈*S*p組態之對掌性中心。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式係選自：SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、

SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SSSSSSSSSOSSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSO、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SOSOOSOOSO、SSOSOOSOOSOS、SSSOSOOSOOSOS、SSSSOSOOSOOSOSS、SSSSSOSOOSOOSOSSS、SSSSSSOSOOSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSSOOSSS、OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS及OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O為非對掌性中心且S為呈*S*p組態之對掌性中心。在一些實施例中，非對掌性中心為磷酸二酯(天然磷酸酯鍵聯)。在一些實施例中，呈*S*p組態之對掌性中心為*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少10個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少11個經修飾之核苷

酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少12個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少13個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少14個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少15個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少16個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少17個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少18個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少19個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過19個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過18個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過17個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過16個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過15個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過14個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含14至18個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含13至19個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含12至20個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含11至21個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含0個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含2個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含3個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含4個磷酸二酯。在一

些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含5個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含6個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含7個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含0至7個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1至6個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含2至5個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含3至4個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1至6個磷酸二酯及13至19個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，磷酸二酯為視情況相鄰的或不相鄰的。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為視情況相鄰的或不相鄰的。

在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少10個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少11個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少12個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少13個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少14個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少15個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少16個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少17個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少18個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含至少19個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過19個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過18個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過17個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過16個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超

過15個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含不超過14個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含14至18個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含13至19個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含12至20個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含11至21個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含0個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含2個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含3個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含4個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含5個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含6個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含7個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含0至7個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1至6個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含2至5個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含3至4個磷酸二酯。在一些實施例中，共同主鏈鍵聯模式包含1至6個磷酸二酯及13至19個硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，磷酸二酯為視情況相鄰的或不相鄰的。在一些實施例中，硫代磷酸酯鍵聯為視情況相鄰的或不相鄰的。

在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少5個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少6個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少7個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少8個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同

主鏈對掌性中心模式包含至少9個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少10個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少11個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少12個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少13個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少14個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少15個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少16個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少17個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少18個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少19個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過8個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過7個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過6個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過5個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過4個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過3個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過2個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過1個呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過8個

非對掌性核苷酸間鍵聯(舉一非限制性實例，磷酸二酯)。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過7個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過5個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過4個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過3個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過2個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含不超過1個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少10個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過8個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少11個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過7個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少12個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少13個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少14個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過5個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含至少15個呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯，及不超過4個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。在一些實施例中，呈*R*p組態之核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。在一些實施例中，非對掌性核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。

翼及核心可由任何結構要素定義。在一些實施例中，翼及核心由核苷修飾定義，其中翼包含核心區沒有的核苷修飾。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之翼-核心結構。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之核心-翼結構。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之翼-核心-翼結構。在一些實施例中，翼及核心由糖部分之修飾定義。在一些實施例中，翼及核心由鹼基部分之修飾定義。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，該2'修飾不存在於核心區中。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，該2'修飾不同於核心區中之任何糖修飾。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，且核心區無2'修飾。在一些實施例中，當存在二個或更多個翼時，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，但第一翼區中之共同2'修飾可與第二翼區中之共同2'修飾相同或不同。在一些實施例中，翼及核心由主鏈核苷酸間鍵聯模式定義。在一些實施例中，翼包含不存在於核心中之類型的核苷酸間鍵聯，及/或核苷酸間鍵聯模式。在一些實施例中，翼區包含經修飾之核苷酸間鍵聯及天然磷酸酯鍵聯兩者。在一些實施例中，在核心區5'端之翼5'端的核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，在核心區3'端之翼3'端的核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼包含至少3個2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少4個2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少5個2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少6個2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少3個連續的2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少4個連續的2'-F修飾。在一些

實施例中，翼包含至少5個連續的2'-F修飾。在一些實施例中，翼包含至少6個連續的2'-F修飾。在一些實施例中，具有連續2'-F修飾中之一者的各核苷酸單元之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，具有連續2'-F修飾中之一者的各核苷酸單元之核苷酸間鍵聯獨立地為*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，具有連續2'-F修飾中之一者的各核苷酸單元之核苷酸間鍵聯為*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含以下任意兩者或更多者：2'-F修飾、2'-OR^1修飾或2'-OH。在一些實施例中，核心包含以下任意兩者或更多者：2'-F修飾、2'-OMe修飾或2'-OH。在一些實施例中，核心包含至少1個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少3個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少4個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少1個2'-F修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-F修飾。在一些實施例中，核心包含至少3個2'-F修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-F修飾。在一些實施例中，核心包含至少4個2'-F修飾。在一些實施例中，核心包含至少1個2'-F修飾及至少1個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少1個2'-F修飾及至少2個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-F修飾及至少1個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心包含至少2個2'-F修飾及至少2個2'-OMe修飾。在一些實施例中，核心及/或翼中之2'-F修飾為相鄰的或不相鄰的。在一些實施例中，核心及/或翼中之2'-OMe修飾為相鄰的或不相鄰的。在一些實施例中，核心及/或翼中之2'-OH為相鄰的或不相鄰的。在一些實施例中，核心包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，各翼包含至少一個對掌性核苷酸間鍵聯及至少一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼包含至少一個經修飾之糖部分。在一些實施例中，各翼糖部分經修飾。在一些實施例中，翼糖部分經不存在於核心區之修飾修飾。在一些實施例中，翼區僅具有在其末端中之一者或兩者處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區僅具有在其5'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區僅具有在其3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區僅具有在其5'及3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之5'端，且翼僅具有在其5'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之5'端，且翼僅具有在其3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之5'端，且翼僅具有在其5'及3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之3'端，且翼僅具有在其5'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之3'端，且翼僅具有在其3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼在核心之3'端，且翼僅具有在其5'及3'端處經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心區內之各核苷酸間鍵聯經修飾。在一些實施例中，核心區內之各核苷酸間鍵聯為對掌性的。在一些實施例中，核心區包含(*S*p)m(*R*p)n、(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，核心區包含(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m > 2。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)m(*R*p)n、(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或

(*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m，其中m > 2。在一些實施例中，該等模式尤其可提供或增強例如RNA序列之目標序列的控制裂解。

在一些實施例中，翼包含至少4個硫代磷酸酯(硫代磷酸酯鍵聯)。在一些實施例中，翼包含至少5個硫代磷酸酯。在一些實施例中，翼包含至少6個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少2個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少3個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少4個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少5個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少6個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少2個磷酸二酯(天然磷酸酯鍵聯)。在一些實施例中，核心包含至少3個磷酸二酯。在一些實施例中，核心包含至少4個磷酸二酯。在一些實施例中，核心包含至少5個磷酸二酯。在一些實施例中，核心包含至少6個磷酸二酯。在一些實施例中，核心包含至少1個磷酸二酯及至少1個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少1個磷酸二酯及至少2個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少2個磷酸二酯及至少1個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少2個磷酸二酯及至少2個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少2個磷酸二酯及至少3個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少3個磷酸二酯及至少2個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心包含至少3個磷酸二酯及至少3個硫代磷酸酯。在一些實施例中，核心及/或一個或二個翼中之磷酸二酯為視情況相鄰或不相鄰的。在一些實施例中，核心及/或一個或二個翼中之硫代磷酸酯為視情況相鄰或不相鄰的。

在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式。在一些實施例中，所提供組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，因

為該組合物含有預定含量之個別寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中寡核苷酸類型由以下定義：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

如上文所指出且如此項技術中所瞭解，在一些實施例中，寡核苷酸之鹼基序列可指寡核苷酸中之核苷殘基(例如，糖及/或鹼基組分，相對於標準天然產生之核苷酸而言，諸如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥苷、胸腺嘧啶及尿嘧啶)之一致性及/或修飾狀態及/或可指該等殘基之雜交特徵(亦即，與特定互補殘基雜交之能力)。

在一些實施例中，特定寡核苷酸類型可由以下定義：

1A) 鹼基一致性；

1B) 鹼基修飾模式；

1C) 糖修飾模式；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

因此，在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸可共用相同鹼基，但其鹼基修飾及/或糖修飾之模式不同。在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸可共用相同鹼基及鹼基修飾模式(包括例如缺乏鹼基修飾)，但糖修飾模式不同。

在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸的化學上相同之處在於：其

具有相同鹼基序列(包括長度)、對糖及鹼基部分具有相同化學修飾模式、相同主鏈鍵聯模式(例如，天然磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸三酯鍵聯模式及其組合)、相同主鏈對掌性中心模式(例如，對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學(*R*p/*S*p)之模式)及相同的主鏈磷修飾模式(例如，對核苷酸間磷原子之修飾模式，諸如-S^-及式I之-L-R^1)。

在一些實施例中，本發明提供包含多個(例如，超過5、6、7、8、9或10個)核苷酸間鍵聯之寡核苷酸、且尤其包含多個(例如，超過5、6、7、8、9或10個)對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，在立體無規或外消旋製備寡核苷酸時，以小於90:10、95:5、96:4、97:3或98:2之非對映立體選擇性形成至少一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於90:10、95:5、96:4、97:3或98:2之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於95:5之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於96:4之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於97:3之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於98:2之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於99:1之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，寡核苷酸中之對掌性核苷酸間鍵聯之非對映立體選擇性可經由模型反應量測，例如在基本上相同或類似的條件下形成

二聚體，其中二聚體具有與對掌性核苷酸間鍵聯相同的核苷酸間鍵聯，二聚體之5'-核苷與對掌性核苷酸間鍵聯5'端之核苷相同，且二聚體之3'-核苷與對掌性核苷酸間鍵聯3'端之核苷相同。

本發明尤其提供用於最佳化例如活性、毒性等特性之寡核苷酸組合物及技術。在一些實施例中，本發明提供用於降低寡核苷酸之毒性的方法及其組合物。在一些實施例中，本發明提供用於減少與寡核苷酸之投與相關的免疫反應的方法及其組合物(亦即，投與寡核苷酸組合物，使得對組合物中之寡核苷酸的不當免疫反應減少，例如相對於在具有類似或相同核苷酸序列之核苷酸之參考組合物的情況下所觀察到的彼等免疫反應而言)。在一些實施例中，本發明提供用於減少與寡核苷酸之投與相關的補體活化的方法及其組合物。在一些實施例中，本發明提供用於改良寡核苷酸之蛋白質結合概況的方法及其組合物。在一些實施例中，本發明提供用於增加寡核苷酸與某些蛋白質之結合的方法及其組合物。在一些實施例中，本發明提供用於增加寡核苷酸與某些蛋白質之結合的方法及其組合物。在一些實施例中，本發明提供用於增強寡核苷酸之傳遞的方法及其組合物。本發明尤其認識到，在一些實施例中，寡核苷酸至其目標之最佳傳遞涉及寡核苷酸與某些蛋白質之結合與寡核苷酸釋放之間的平衡，結合使得寡核苷酸可運輸至所要位置，釋放使得寡核苷酸可自某些蛋白質恰當地釋放執行其所要功能，例如與其目標雜交、裂解其目標、抑制轉譯、調節轉錄物加工等。如本發明中所例示，本發明尤其認識到，可經由化學修飾及/或立體化學達成寡核苷酸特性之改良。

如本文所述，所提供之組合物及方法能夠改變轉錄物之剪接。在一些實施例中，所提供之組合物及方法提供的轉錄物剪接模式相比於選自由

不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件而言改良。改良可為任何所要生物功能之改良。在一些實施例中，舉例而言，在DMD中，改良為產生一種mRNA，自該mRNA可產生生物活性改良的肌縮蛋白蛋白質。在一些其他實施例中，舉例而言，改良為經由強制剪接誘導無義介導衰變(DSD-NMD)，下調STAT3、HNRNPH1及/或KDR以緩解腫瘤進程、惡性疾病及血管生成。

在一些實施例中，本發明提供一種用於改變目標轉錄物之剪接的方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，其中目標轉錄物之剪接相對於選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件改變。

在一些實施例中，本發明提供一種自目標轉錄物產生一組剪接產物的方法，該方法包含以下步驟：

使含有目標轉錄物之剪接系統與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物接觸，該接觸之量、時間及條件足以產生一組與在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下產生的一組不同的剪接產物。

如此項技術中廣泛已知，多種疾病及/或病狀與轉錄物剪接相關。舉例而言，參見Garcia-Blanco等人, Alternative splicing in disease and therapy, *Nat. Biotechnol.* 2004年5月;22(5):535-46；Wang等人, Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, *Nat. Rev. Genet.* 2007年10月;8(10):749-61；Havens等人, Targeting RNA splicing for disease therapy, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2013年5月-6月;4(3):247-66。在一些實施例中，本發明提供用於治療或預防疾病之組

合物及方法。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與本文中所述之寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型之寡核苷酸的寡核苷酸組合物：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃，其中：

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，疾病為如下疾病：在投與所提供之組合物之後，一或多個剪接轉錄物修復、恢復或引入新的有利功能。舉例而言，在DMD中，在經由截短但(部分)活性版本跳過一或多個外顯子之後，肌縮蛋白之功能可恢復或部分恢復。在一些實施例中，疾病為如下疾病：在投與所提供之組合物之後，一或多個剪接轉錄物修復，可有效地藉由改變基因轉錄物之剪接阻斷基因表現。

在一些實施例中，疾病為杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy)。在一些實施例中，疾病為脊髓性肌萎縮。在一些實施例中，疾病為癌症。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，其係藉由投與包含第一複數個共用共同鹼基序列包含共同鹼基序列之寡核苷酸的組合物，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，其係藉由投與包含第一複數個共用共同鹼基序列包含共同鹼基序列之寡核苷酸的組合物，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，共同序列包含選自表A1之序列。在一些實施例中，共同序列為選自表A1之序列。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物為對掌性受控的且其特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之糖部分且組合物之特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者的參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包括一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯；

其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相對於寡核苷酸不包含天然磷酸酯鍵聯之其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修

飾之糖部分且組合物之特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者的參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物的步驟，該等寡核苷酸各自具有共同鹼基序列且包含經修飾之糖部分，其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相對於包含具有相同共同鹼基序列但不具有經修飾之糖部分的參考的複數個寡核苷酸之其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物的步驟，該等寡核苷酸各自具有共同鹼基序列且包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯，其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相比於包含具有相同共同鹼基序列但不具有天然磷酸酯鍵聯之參考的複數個寡核苷酸之其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與對掌性受控寡核苷酸組合物之步驟，其中對掌性受控寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相比於包括不同對掌性受控寡核苷酸組合物或立體無規寡核苷酸組合物，包含具有相同鹼基序列之寡核苷酸的其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，毒性降低為或包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低為或包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低包含經由替代路徑之補體活化降

低。

在一些實施例中，寡核苷酸可引起促炎性反應。在一些實施例中，本發明提供用於減少發炎之組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供用於減少促炎性反應之組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供使用所提供組合物減少注射部位發炎的方法。在一些實施例中，本發明提供使用所提供組合物減少藥物誘發之血管損傷的方法。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，該組合物展現注射部位發炎減少，如相比於包含複數個各自亦具有共同鹼基序列但在結構上與第一複數個寡核苷酸不同的寡核苷酸之參考組合物而言，不同之處在於：

參考的複數個寡核苷酸內之個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸的結構與由該組合物之複數個寡核苷酸表示之結構不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸，其特徵在於注射部位發炎相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言減少。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，該組合物展現蛋白質結合改變，如相比於包含複數個各自亦具有共同鹼基序列但在結構上與第一複數個寡核苷酸不同的寡核

苷酸之參考組合物而言，不同之處在於：

參考的複數個寡核苷酸內之個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸的結構與由該組合物之複數個寡核苷酸表示之結構不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，其特徵在於蛋白質結合相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言改變。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，該組合物展現傳遞改良，如相比於包含複數個各自亦具有共同鹼基序列但在結構上與第一複數個寡核苷酸不同的寡核苷酸之參考組合物而言，不同之處在於：

參考的複數個寡核苷酸內之個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸的結構與由該組合物之複數個寡核苷酸表示之結構不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸，其特徵在於傳遞相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言改良。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，其包含選自以下之對掌性受控寡核苷酸組合物：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。在一些實施例中，本發明提供一種組合物，其包含選自以下之對掌性受控寡核苷酸組合物：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528及WV-2530。在一些實施例中，本發明提供以下對掌性受控寡核苷酸組合物：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545或WV-3546。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-887。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-892。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-896。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-1714。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2444。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2445。在一些實施例中，本發明提供對掌性受

控寡核苷酸組合物WV-2526。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2527。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2528。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2530。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2531。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2578。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2580。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-2587。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3047。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3152。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3472。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3473。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3507。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3508。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3509。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3510。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3511。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3512。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3513。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3514。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3515。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3545。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物WV-3546。如熟習此項技術者容易瞭解，該等對掌性受控寡核苷酸組合

物包含預定含量之WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、 WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545或WV-3546。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，包含對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含選自以下之寡核苷酸之序列或由其組成 ：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。在一些實施例中，本發明提供一種組合物，包含對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含選自以下之寡核苷酸之序列或由其組成：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528及WV-2530。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-887之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-892之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-896之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-1714之序

列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2444之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-887之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-892之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-896之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-1714之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2444之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2445之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2526之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2527之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2528之序列組成。在一些實施例

中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2530之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2531之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2578之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2580之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2587之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3047之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3152之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3472之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3473之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3507之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3508之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3509之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3510之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3511之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3512之序列組成。在一些實施例

中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3513之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3514之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3515之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3545之序列組成。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3546之序列組成。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-887之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-892之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-896之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-1714之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2444之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發

明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2531之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2578之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2580之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2587之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3047之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3152之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3472之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3473之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例

中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3507之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3508之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3509之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3510之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3511之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3512之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3513之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3514之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3515之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-887的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-892的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-896的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結

合至脂質之WV-1714的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2444的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2445的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2526的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2527的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2528的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2530的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2531的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2578的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2580的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-2587的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3047的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3152的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3472的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3473的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3507的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3508的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3509的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3510的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-

3511的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3512的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3513的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3514的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之WV-3515的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供選自任何表格之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供選自任何表格之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸結合至脂質。

在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過25個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過30個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過35個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過40個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過45個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過50個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過55個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過60個鹼基。

在一些實施例中，脂質為脂肪酸。在一些實施例中，寡核苷酸結合至脂肪酸。在一些實施例中，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個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含10個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含11個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含12個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含13個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含14個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含15個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含

16個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含17個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含18個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含19個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含20個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含21個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含22個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含23個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含24個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含25個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含26個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含27個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含28個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含29個或更多個碳原子。在一些實施例中，脂肪酸包含30個或更多個碳原子。

在一些實施例中，脂質為硬脂酸或喇叭藻酸(turbinaric acid)。在一些實施例中，脂質為硬脂酸。在一些實施例中，脂質為喇叭藻酸。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

在一些實施例中，脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(DHA或順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。

在一些實施例中，脂質不結合至寡核苷酸。

在一些實施例中，脂質結合至寡核苷酸。

在一些實施例中，脂質經由連接基團結合至寡核苷酸。在一些實施例中，連接基團具有-L-之結構。在一些實施例中，結合物具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$之結構。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含複數個具有以下結構之寡核苷酸：

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

其中：

A^c為寡核苷酸鏈；

a為1-1000；

b為1-1000；

各L^{LD}獨立地為連接基團部分；且

各R^{LD}獨立地為脂質部分或靶向組分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含複數個具有以下結構之寡核苷酸：

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

其中：

A^c為寡核苷酸鏈；

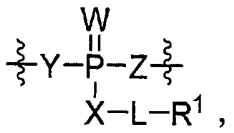
a為1-1000；

b為1-1000；

各L^{LD}獨立地為共價鍵或視情況經取代之C_1-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經T^{LD}或選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

各R^{LD}獨立地為視情況經取代之C_1-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

T^{LD}具有以下結構：



W為O、S或Se；

X、Y及Z各自獨立地為-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；且

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基的視情況經取代之基團。

在一些實施例中，T^{LD}中之P為P^*。在一些實施例中，結合物具有$[(A^c)_a$-$L^{LD}]_b$-R^{LD}之結構。在一些實施例中，結合物具有$(A^c)_a$-L^{LD}-R^{LD}之結構。在一些實施例中，a為1-100。在一些實施例中，a為1-50。在一些實施例中，a為1-40。在一些實施例中，a為1-30。在一些實施例中，a為1-20。在一些實施例中，a為1-15。在一些實施例中，a為1-10。在一些實施例中，a為1-9。在一些實施例中，a為1-8。在一些實施例中，a為1-7。在一些實施例中，a為1-6。在一些實施例中，a為1-5。在一些實施例中，a為1-4。在一些實施例中，a為1-3。在一些實施例中，a為1-2。在一些實施例中，a為1。在一些實施例中，a為2。在一些實施例中，a為3。在一些實施例中，a為4。在一些實施例中，a為5。在一些實施例中，a為6。在一些實施例中，a為7。在一些實施例中，a為8。在一些實施例中，a為9。在一些實施例中，a為10。在一些實施例中，a大於10。在一些實施例中，b為1-100。在一些實施例中，b為1-50。在一些實施例中，b為1-40。在一些實施例中，b為1-30。在一些實施例中，b為1-20。在一些實施例中，b為1-15。在一些實施例中，b為1-10。在一些實施例中，b為1-9。在一些實施例中，b為1-8。在一些實施例中，b為1-7。在一些實施例中，b為1-6。在一些實施例中，b為1-5。在一些實施例中，b為1-4。在一些實施例中，b為1-3。在一些實施例中，b為1-2。在一些實施例中，b為1。在一些實施例中，b為2。在一些實施例中，b為3。在一些實施例中，b為4。在一些實施例中，b為5。在一些實施例中，b為6。在一些實施例中，b為7。在一些實施例中，b為8。在一些實施例中，b為9。在一些實施例中，

b為10。在一些實施例中，b大於10。在一些實施例中，結合物具有A^c-L^{LD}-R^{LD}之結構。在一些實施例中，A^c經由其糖、鹼基及/或核苷酸間鍵聯部分中之一或多者結合。在一些實施例中，A^c經由其5'-OH (5'-O-)結合。在一些實施例中，A^c經由其3'-OH (3'-O-)結合。在一些實施例中，在結合之前，A^c-$(H)_b$ (b為1-1000之整數，視A^c之價數而定)為如本文所述之寡核苷酸，例如任一表格中所述之彼等寡核苷酸中之一者。在一些實施例中，L^{LD}為-L-。在一些實施例中，L^{LD}包含硫代磷酸酯基。在一些實施例中，L^{LD}為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-O-。在一些實施例中，-C(O)NH端連接至R^{LD}，且-O-端連接至寡核苷酸，例如經由5'或3'端。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之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}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-80}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-80}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-70}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-70}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-60}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-60}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-50}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-50}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-40}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-40}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10-30}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{20-30}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之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}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-80}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-80}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-70}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-70}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-60}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-60}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-50}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-50}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-40}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-40}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10-30}脂族基。在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{20-30}脂族基。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物為前述組合物中之任一者，其進一步包含一或多種其他組分。

在一些實施例中，脂質與寡核苷酸之結合可改良寡核苷酸之至少一種特性。在一些實施例中，改良特性包括活性增強(例如，誘導適當跳過有害外顯子之能力增強)、毒性降低及/或組織分佈改良。在一些實施例中，組織為肌肉組織。在一些實施例中，組織為骨骼肌、腓腸肌、三頭肌、心臟或隔膜。在一些實施例中，改良特性包括降低的hTLR9促效活性。在一些實施例中，改良特性包括hTLR9拮抗活性。在一些實施例中，改良特性包括增加的hTLR9拮抗活性。

一般而言，如本文所述之寡核苷酸組合物之特性可使用任何適當分析評定。不同組合物(例如，立體控制對比非立體控制，及/或不同立體控制組合物)之相對毒性及/或蛋白質結合特性通常宜在同一分析中測定，在一些實施例中基本上同時且在一些實施例中參考歷史結果。

熟習此項技術者將清楚及/或將能夠容易地開發出用於特定寡核苷酸組合物之適當分析。本發明提供某些特定分析之說明，例如可適用於評定例如補體活化、注射部位發炎、蛋白質結合等寡核苷酸組合物特性之一或多個特徵的分析。

舉例而言，可適用於評定寡核苷酸組合物之毒性及/或蛋白質結合特性的某些分析可包括本文中所述及/或所例示的任何分析。

定義

脂族：如本文所用之術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族基之單環烴或雙環或多環烴(在本文中亦稱作「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子其餘部分具有單一連接點。在一些實施例中，脂族基含有1-50個脂族碳原子。除非另外規定，否則脂族基含有1-10個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環或雙環C_3-C_{10}烴，其與分子其餘部分具有單一連接點。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環C_3-C_6烴，其與分子其餘部分具有單一連接點。適合脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合體，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷

基)烯基。

伸烷基：術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-$(CH_2)_n$-，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合取代基包括下文針對經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

伸烯基：術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵且一或多個氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合取代基包括下文針對經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

動物：如本文所用之術語「動物」係指動物界之任何成員。在一些實施例中，「動物」係指任何發育階段之人類。在一些實施例中，「動物」係指任何發育階段之非人類動物。在某些實施例中，非人類動物為哺乳動物(例如，嚙齒類動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、羊、牛、靈長類動物及/或豬)。在一些實施例中，動物包括(但不限於)哺乳動物、鳥類、爬行動物、兩棲動物、魚類及/或蠕蟲。在一些實施例中，動物可為轉殖基因動物、經基因工程改造之動物及/或純系。

大約：除非另外說明或從上下文明顯看出不同，否則如本文關於數字所用之術語「大約」或「約」一般用於包括沿任一方向(大於或小於)落在該數字之5%、10%、15%或20%範圍內之數字(該數字將小於可能值之0%或超過可能值之100%的情況除外)。在一些實施例中，關於劑量使用之術語「約」意謂±5毫克/公斤/天。

芳基：單獨使用或如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大部分的一部分使用之術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環及雙環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之

各環含有三個至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，其包括(但不限於)苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似者，其可含有一或多個取代基。在如本文所用之術語「芳基」之範圍內亦包括芳族環稠合至一或多個非芳族環之基團，諸如茚滿基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似者。

特徵部分：如本文所用之片語蛋白質或多肽之「特徵部分」為含有共同成為蛋白質或多肽之特徵的胺基酸連續延伸部或胺基酸連續延伸部之集合的部分。此類連續延伸部一般將各自含有至少二個胺基酸。另外，一般技術者應瞭解，通常需要至少5、10、15、20個或更多個胺基酸成為蛋白質之特徵。一般而言，特徵部分為除以上所指出之序列一致性之外，亦與相關完整蛋白質共享至少一個功能特徵的部分。

特徵序列：「特徵序列」為存在於多肽或核酸家族之所有成員中，且因此可由一般技術者用於限定家族成員的序列。

特徵結構元件：術語「特徵結構元件」係指存在於多肽、小分子或核酸家族之所有成員中，且因此可由一般技術者用於限定家族成員的獨特結構元件(例如，核心結構、側接部分集合、序列元件等)。

可比較的：術語「可比較的」在本文中用以描述兩組(或更多組)狀況或情況彼此足夠類似，從而允許比較所獲得之結果或所觀察到之現象。在一些實施例中，數組類似狀況或情況之特徵在於，複數個基本上相同的特徵及一個或少量不同特徵。一般技術者應瞭解，當數組狀況的特徵在於基本上相同特徵之數目及類型足以保證以下合理結論時，該等狀況彼此類似，該合理結論為：在數組不同狀況或情況下獲得之結果或觀察到之現象

的差異係由彼等特徵中不同特徵之變化引起的或指示該等不同特徵之變化。

給藥方案：如本文所用之「給藥方案」或「治療方案」係指個別地向個體投與，通常相隔一定時間段的一組單位劑量(通常超過一個)。在一些實施例中，指定治療劑具有推薦的給藥方案，其可涉及一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，其各自彼此相隔相同長度的時間段；在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量及至少二個用於隔開個別劑量之不同時間段。在一些實施例中，給藥方案內之所有劑量具有相同單位劑量的量。在一些實施例中，給藥方案內之不同劑量具有不同的量。在一些實施例中，給藥方案包含以第一給藥量第一次給藥，繼之以再一或多次以不同於第一給藥量之第二給藥量給藥。在一些實施例中，給藥方案包含以第一給藥量第一次給藥，繼之以再一或多次以與第一給藥量相同的第二給藥量給藥。

等效藥劑：一般技術者在閱讀本發明之後應瞭解，在本發明情況下，適用藥劑之範疇不限於本文具體提及或例示之彼等藥劑。特定言之，熟習此項技術者將認識到，活性劑通常具有由核心及所連接之側接部分組成的結構，且另外應瞭解，此類核心及/或側接部分之簡單變化不會顯著更改該藥劑之活性。舉例而言，在一些實施例中，用數組類似三維結構及/或化學反應性特徵取代一或多個側接部分可產生等效於母體參考化合物或部分的經取代化合物或部分。在一些實施例中，添加或移除一或多個側接部分可產生等效於母體參考化合物之經取代化合物。在一些實施例中，核心結構之更改(例如藉由添加或移除少量鍵(通常不超過5、4、3、2或1個鍵，且常常僅單個鍵))可產生等效於母體參考化合物之經取代化合物。

在多個實施例中，等效化合物可藉由如例如下文所述之一般反應流程中所示之方法，或藉由其修改版本，使用可容易獲得之起始物質、試劑及習知或所提供之合成程序來製備。在此等反應中，亦有可能利用本身已知但此處未提及之變體。

等效劑量：術語「等效劑量」在本文中用以比較產生相同生物結果的不同醫藥活性劑之劑量。根據本發明，若兩種不同藥劑達成類似水準或類似程度之生物結果，則其劑量視為彼此「等效」。在一些實施例中，根據本發明使用之不同藥學製劑之等效劑量係使用如本文所述之活體外及/或活體內分析測定。在一些實施例中，一或多種根據本發明使用之溶酶體活化劑係以等效於參考溶酶體活化劑之劑量的劑量採用；在一些此類實施例中，用於該目的之參考溶酶體活化劑係選自由以下組成之群：小分子異位活化劑(例如吡唑嘧啶)、亞胺糖(例如異桑葉生物鹼(isofagomine))、抗氧化劑(例如N-乙醯基-半胱胺酸)及細胞運輸調節劑(例如Rab1a多肽)。

雜脂族：術語「雜脂族」係指一或多個選自C、CH、CH_2或CH_3之單元獨立地經雜原子置換的脂族基。在一些實施例中，雜脂族基為雜烷基。在一些實施例中，雜脂族基為雜烯基。

雜芳基：單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的一部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環陣列中共用之π電子；且除碳原子之外，亦具有1至5個雜原子的基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑

基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、喋啶基及喋啶基。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環的基團，其中連接基團或連接點係在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、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、異喹啉基、咔啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基(heteroaryl)」可與術語「雜芳基環(heteroaryl ring)」、「雜芳基(heteroaryl group)」或「雜芳族基(heteroaromatic)」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

雜原子：術語「雜原子」意謂以下中之一或多者：氧、硫、氮、磷、硼、硒或矽(包括氮、硼、硒、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啶基中)或NR^+ (如在N上經取代之吡咯啶基中))。

雜環：如本文所用之術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定的3員至7員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳一至四個如上文所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡

咯啶基中)或$^{+}$NR (如在*N*上經取代之吡咯啶基中)。

雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子皆可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呼基、噁氮呼基、噻環氮己三烯基、嗎啉基及哌啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換地使用，且包括雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環之基團，諸如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、吲烷基、啡啶基或四氫喹啉基，其中連接基團或連接點係在雜環基環上。雜環基可為單環或雙環的。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

腹膜內：如本文所用之片語「腹膜內投藥」及「腹膜內投與」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指將化合物或組合物投與至個體腹膜中。

活體外：如本文所用之術語「活體外」係指發生在人造環境中，例如試管或反應容器中、細胞培養液中等，而非發生在生物體(例如，動物、植物及/或微生物)內的事件。

活體內：如本文所用之術語「活體內」係指發生在生物體(例如，動物、植物及/或微生物)內之事件。

低碳烷基：術語「低碳烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低

碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

低碳鹵烷基：術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

視情況經取代：如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。通常，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂指定部分之一或多個氫經適合取代基置換。除非另外指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之各可取代位置具有適合取代基，且當任何給定結構中超過一個位置可經超過一個選自指定組之取代基取代時，每一個位置之取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基之組合較佳為將形成穩定的或化學上可行的化合物的彼等取代基。如本文所用之術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及出於本文中所揭示之一或多種目的使用之條件時基本上無變化。

「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適合單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；可經$R^\circ$取代之$-(CH_2)_{0-4}Ph$；可經$R^\circ$取代之$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；可經$R^\circ$取代之$-CH=CHPh$；可經$R^\circ$取代之$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；-

$C(O)N(OR°)R°$；$-C(O)C(O)R°$；$-C(O)CH_2C(O)R°$；$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-4}SSR°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；$-S(O)_2NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；$-N(R°)S(O)_2R°$；$-N(OR°)R°$；$-C(NH)NR°_2$；$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$-SiR°_3$；$-OSiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$，其中各R°可如下文所定義經取代且獨立地為氫、C_{1-6}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6員雜芳基環)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或不管上文如何定義，二個獨立出現之R°與其插入原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

R° (或二個獨立出現之R°與其插入原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$、-O(鹵基$R^•$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^•$、$-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、$-NO_2$、$-SiR^•_3$、$-OSiR^•_3$、$-C(O)SR^•$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)OR^•$或$-SSR^•$，其中各$R^•$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。R°之飽和碳原子之適合二價取代基包括=O及=S。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上之適合二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、

=NR^*、=NOR^*、-$O(C(R^*_2))_{2-3}O$-或-$S(C(R^*_2))_{2-3}S$-，其中R^*在每次出現時各自獨立地選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代」之基團之鄰接可取代碳之適合二價取代基包括：-$O(CR^*_2)_{2-3}O$-，其中R^*在每次出現時各自獨立地選自氫、可如下所定義經取代之C_{1-6}脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

R^*之脂族基上之適合取代基包括鹵素、-$R^\bullet$、-(鹵基$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(鹵 基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團之可取代氮上之適合取代基包括-$R^\dagger$、-$NR^\dagger_2$、-C(O)$R^\dagger$、-C(O)$OR^\dagger$、-C(O)C(O)$R^\dagger$、-$C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、-$S(O)_2R^\dagger$、-$S(O)_2NR^\dagger_2$、-C(S)$NR^\dagger_2$、-C(NH)$NR^\dagger_2$或-$N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；其中各$R^\dagger$獨立地為氫、可如下文所定義經取代之$C_{1-6}$脂族基、未經取代之-OPh或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或不管上文如何定義，二個獨立出現之$R^\dagger$與其插入原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

$R^\dagger$之脂族基上之適合取代基獨立地為鹵素、-$R^\bullet$、-(鹵基$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(鹵 基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或

多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

經口：如本文所用之片語「經口投藥」及「經口投與」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指經口投與化合物或組合物。

非經腸：如本文所用之片語「非經腸投藥」及「非經腸投與」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指除經腸及局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內及胸骨內注射及輸注。

部分不飽和：如本文所用之術語「部分不飽和」係指環部分包括至少一個雙鍵或參鍵。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但並不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

醫藥組合物：如本文所用之術語「醫藥組合物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之活性劑。在一些實施例中，活性劑以適合投與之單位劑量的量存在於治療方案中，其在向相關群體投與時展示出統計學上顯著之實現預定治療作用的概率。在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配成用於以固體或液體形式投與，包括用於以下之彼等醫藥組合物：經口投與，例如用於施加至舌部之灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如以經頰、舌下及全身性吸收為目標之彼等錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒、糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射投與之例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物；局部施用，例如施用至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧；陰道內或直腸內投與，例如呈子宮托、乳膏或發泡體形式；舌下；經眼；經皮；

或經鼻、經肺及至其他黏膜表面。

醫藥學上可接受：如本文所用之片語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、物質、組合物及/或劑型在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相匹配。

醫藥學上可接受之載劑：如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂在將本發明化合物自身體之一個器官或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分時所涉及的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及醫藥調配物中採用之其他無毒相容物質。

醫藥學上可接受之鹽：如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指此類化合物之適合在醫藥背景下使用之鹽，亦即，在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者，且與合理的益處/風險比相匹配的鹽。醫藥學上可接受

之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)無毒酸加成鹽，其為胺基與無機酸或與有機酸形成之鹽或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽，無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，有機酸諸如乙酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似者。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似者。在一些實施例中，適當時，醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用抗衡離子形成之胺陽離子，該等抗衡離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6個碳原子之烷基、磺酸根及芳基磺酸根。

前藥：一般而言，如本文所用且如此項技術中所瞭解之術語「前藥」為當投與給生物體時，在體內代謝以傳遞感興趣之活性(例如，治療

性或診斷性)劑的實體。通常，此類代謝涉及移除至少一個「前藥部分」，從而形成活性劑。此項技術中已知各種形式之「前藥」。關於此類前藥部分之實例，參見：

a) *Design of Prodrugs*, 由H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985)及 *Methods in Enzymology*, 42:309-396, 由K. Widder等人編 *(Academic* Press, 1985)；

b) *Prodrugs and Targeted Delivery,* 由J. Rautio編 (Wiley, 2011)；

c) A Textbook of Drug Design and Development, 由Krogsgaard-Larsen編；

d) Bundgaard, 第5章 「Design and Application of Prodrugs」, H. Bundgaard, 第113-191頁 (1991)；

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

f) Bundgaard等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988)；及

g) Kakeya等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

如同本文所述之其他化合物一樣，前藥可按各種形式中之任一者提供，例如晶體形式、鹽形式等。在一些實施例中，前藥以其醫藥學上可接受之鹽形式提供。

保護基：如本文所用之術語「保護基」為此項技術中熟知的且包括在*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該參考文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。亦包括在*Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, 由Serge L. Beaucage等人編 06/2012中所述之專

門用於核苷及核苷酸化學之彼等保護基，第2章之全部內容以引用的方式併入本文中。適合的胺基保護基包括胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸9-(2-磺酸基)芴基甲酯、胺基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲酯、胺基甲酸2,7-二第三丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻噸基)]甲酯(DBD-Tmoc)、胺基甲酸4-甲氧基苯甲醯甲酯(Phenoc)、胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(Teoc)、胺基甲酸2-苯乙酯(hZ)、胺基甲酸1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-鹵基乙酯、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-*t*-BOC)、胺基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、胺基甲酸1-甲基-1-(4-聯苯基)乙酯(Bpoc)、胺基甲酸1-(3,5-二第三丁基苯基)-1-甲基乙酯(*t*-Bumeoc)、胺基甲酸2-(2'-及4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、胺基甲酸2-(*N,N*-二環己基甲醯胺基)乙酯、胺基甲酸第三丁酯(BOC)、胺基甲酸1-金剛烷酯(Adoc)、胺基甲酸乙烯酯(Voc)、胺基甲酸烯丙酯(Alloc)、胺基甲酸1-異丙基烯丙酯(Ipaoc)、胺基甲酸桂皮酯(Coc)、胺基甲酸4-硝基桂皮酯(Noc)、胺基甲酸8-喹啉酯、胺基甲酸*N*-羥基哌啶酯、胺基甲酸烷基二硫酯、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、胺基甲酸對甲氧基苯甲酯(Moz)、胺基甲酸對硝基苯甲酯、胺基甲酸對溴苯甲酯、胺基甲酸對氯苯甲酯、胺基甲酸2,4-二氯苯甲酯、胺基甲酸4-甲基亞磺醯基苯甲酯(Msz)、胺基甲酸9-蒽基甲酯、胺基甲酸二苯甲酯、胺基甲酸2-甲基硫乙酯、胺基甲酸2-甲基磺醯基乙酯、胺基甲酸2-(對甲苯磺醯基)乙酯、胺基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、胺基甲酸4-甲基苯硫酯(Mtpc)、胺基甲酸2,4-二甲基苯硫酯(Bmpc)、胺基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc)、胺基甲酸2-三苯基磷鎓基異丙酯(Ppoc)、胺基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、胺基

甲酸間氯-對醯氧基苯甲酯、胺基甲酸對(二羥基氧硼基)苯甲酯、胺基甲酸5-苯并異噁唑基甲酯、胺基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、胺基甲酸間硝基苯酯、胺基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、胺基甲酸鄰硝基苯甲酯、胺基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、胺基甲酸苯基(鄰硝基苯基)甲酯、啡噻嗪基-(10)-羰基衍生物、*N'*-對甲苯磺醯基胺基羰基衍生物、*N'*-苯基胺基硫羰基衍生物、胺基甲酸第三戊酯、硫胺基甲酸*S*-苯甲酯、胺基甲酸對氰基苯甲酯、胺基甲酸環丁酯、胺基甲酸環己酯、胺基甲酸環戊酯、胺基甲酸環丙基甲酯、胺基甲酸對癸氧基苯甲酯、胺基甲酸2,2-二甲氧基羰基乙烯酯、胺基甲酸鄰(*N,N*-二甲基甲醯胺基)苯甲酯、胺基甲酸1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)丙酯、胺基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、胺基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、胺基甲酸2-呋喃基甲酯、胺基甲酸2-碘乙酯、胺基甲酸異冰片酯、胺基甲酸異丁酯、胺基甲酸異菸鹼酯、胺基甲酸對(對'-甲氧基苯基偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸1-甲基環丁酯、胺基甲酸1-甲基環己酯、胺基甲酸1-甲基-1-環丙基甲酯、胺基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(對苯基偶氮基苯基)乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-苯乙酯、胺基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、胺基甲酸苯酯、胺基甲酸對(苯偶氮基)苯甲酯、胺基甲酸2,4,6-三第三丁基苯酯、胺基甲酸4-(三甲銨)苯甲酯、胺基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯、甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶醯胺、3-吡啶基甲醯胺、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、對苯基苯甲醯胺、鄰硝基苯基乙醯胺、鄰硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(*N'*-二硫苯甲氧羰基胺基)乙醯胺、3-(對羥基苯基)丙醯胺、3-(鄰硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰苯基偶氮基苯

氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰硝基桂皮醯胺、*N*-乙醯基甲硫胺酸衍生物、鄰硝基苯甲醯胺、鄰(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、*N*-鄰苯二甲醯亞胺、*N*-二硫雜丁二醯亞胺(Dts)、*N*-2,3-二苯基順丁烯二醯亞胺、*N*-2,5-二甲基吡咯、*N*-1,1,4,4-四甲基二矽烷基氮雜環戊烷加合物(STABASE)、5-經取代之1,3-二甲基-1,3,5-三氮環己-2-酮、5-經取代之1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮環己-2-酮、1-經取代之3,5-二硝基-4-吡啶酮、*N*-甲胺、*N*-烯丙胺、*N*-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、*N*-3-乙醯氧基丙胺、*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽、*N*-苯甲胺、*N*-二(4-甲氧基苯基)甲胺、*N*-5-二苯并環庚胺、*N*-三苯基甲胺(Tr)、*N*-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、*N*-9-苯基茀基胺(PhF)、*N*-2,7-二氯-9-茀基亞甲基胺、*N*-二茂鐵基甲胺基(Fcm)、*N*-2-吡啶甲基胺基*N'*-氧化物、*N*-1,1-二甲基硫基亞甲基胺、*N*-苯亞甲基胺、*N*-對甲氧基苯亞甲基胺、*N*-二苯基亞甲基胺、*N*-[(2-吡啶基)苯基]亞甲基胺、*N*-(*N',N'*-二甲胺基亞甲基)胺、*N,N'*-亞異丙基二胺、*N*-對硝基苯亞甲基胺、*N*-亞柳基胺、*N*-5-氯亞柳基胺、*N*-(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基胺、*N*-亞環己基胺、*N*-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)胺、*N*-硼烷衍生物、*N*-二苯基硼酸衍生物、*N*-[苯基(五羰基鉻-或鎢)羰基]胺、*N*-銅螯合物、*N*-鋅螯合物、*N*-硝基胺、*N*-亞硝基胺、胺*N*-氧化物、二苯基膦醯胺(Dpp)、二甲基硫基膦醯胺(Mpt)、二苯基硫基膦醯胺(Ppt)、胺基磷酸二烷基酯、胺基磷酸二苯甲酯、胺基磷酸二苯酯、苯亞磺醯胺、鄰硝基苯亞磺醯胺(Nps)、2,4-二硝基苯亞磺醯胺、五氯苯亞磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺、三苯基甲基亞磺醯胺、3-硝基吡啶亞磺醯胺(Npys)、對甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯

磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基吆烷-6-磺醯胺(Pmc)、甲磺醯胺(Ms)、β-三甲基矽烷基乙磺醯胺(SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBS)、苯甲基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺及苯甲醯甲基磺醯胺。

經適當保護之羧酸進一步包括(但不限於)經矽烷基、烷基、烯基、芳基及芳烷基保護之羧酸。適合矽烷基之實例包括三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三異丙基矽烷基及其類似者。適合烷基之實例包括甲基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、第三丁基、四氫哌喃-2-基。適合烯基之實例包括烯丙基。適合芳基之實例包括視情況經取代之苯基、聯苯或萘基。適合芳基烷基之實例包括視情況經取代之苯甲基(例如，對甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基)以及2-及4-吡啶甲基。

適合的羥基保護基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、第三丁基硫甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、對甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(*p*-AOM)、愈創木酚甲基(guaiacolmethyl；GUM)、第三丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、矽烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫哌喃基(THP)、3-溴四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫哌喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫硫哌

噻基、4-甲氧基四氫硫哌噻基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、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲醇苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基氫硒基)乙基、第三丁基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基、對苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基*N*-氧離子基、二苯甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚基、三苯甲基、α-萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對甲氧苯基)苯甲基、三(對甲氧苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲基氧基苯基)二苯甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯鄰苯二甲醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙醯丙醯氧基苯基)甲基、4,4',4''-參(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吖基、9-(9-苯基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二硫雜環戊-2-基、苯并異噻唑基S,S-二氧離子基、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基第三己基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三苯甲基矽烷基、三對二甲苯基矽烷基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、第三丁基甲氧苯基矽烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、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、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛)、特戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三甲苯酸酯(mesitoate))、碳酸烷基酯甲酯、碳酸9-芴基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基酯乙酯、碳酸烷基酯2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯磺醯基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)乙酯(Peoc)、碳酸烷基酯異丁酯、碳酸烷基酯乙烯酯、碳酸烷基酯烯丙酯、碳酸烷基酯對硝基苯基酯、碳酸烷基酯苯甲酯、碳酸烷基酯對甲氧基苯甲酯、碳酸烷基酯3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸烷基酯鄰硝基苯甲酯、碳酸烷基酯對硝基苯甲酯、硫代碳酸烷基酯*S*-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫甲氧基)乙基、4-(甲基硫甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫甲氧基甲基)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-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、(*E*)-2-甲基-2-丁烯酸酯、鄰(甲氧羰基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基二胺基磷酸烷基酯、*N*-苯基胺基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基膦基硫基、2,4-二硝基苯基亞磺酸烷基酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。為保護1,2-或1,3-二醇，保護基包括亞甲基縮醛、亞乙基縮醛、1-第三丁基亞乙基縮酮、1-苯基亞乙基縮酮、(4-甲氧基苯基)亞乙基縮醛、2,2,2-三氯亞乙基縮醛、縮丙酮化物、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮、苯亞甲基縮醛、對甲氧基苯亞甲基縮醛、2,4-

二甲氧基苯亞甲基縮酮、3,4-二甲氧基苯亞甲基縮醛、2-硝基苯亞甲基縮醛、甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、二甲氧基亞甲基原酸酯、1-甲氧基亞乙基原酸酯、1-乙氧基亞乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亞乙基原酸酯、α-甲氧基苯亞甲基原酸酯、1-(*N*,*N*-二甲胺基)亞乙基衍生物、α-(*N*,*N*'-二甲胺基)苯亞甲基衍生物、2-氧雜亞環戊基原酸酯、二第三丁基亞矽烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)衍生物(TIPDS)、四第三丁氧基二矽氧烷-1,3-二亞基衍生物(TBDS)、環碳酸酯、環硼酸酯、硼酸乙酯及硼酸苯酯。

在一些實施例中，羥基保護基為乙醯基、第三丁基、第三丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氫哌喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基矽烷基乙基、對氯苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、苯甲醯基、對苯基苯甲醯基、2,6-二氯苯甲基、二苯甲基、對硝基苯甲基、三苯甲基(triphenylmethyl/trityl)、4,4'-二甲氧基三苯甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、三異丙基矽烷基、苯甲醯基甲酸酯、氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、特戊醯基、碳酸9-芴基甲酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)及4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、2-氰基乙基(CE或Cne)、2-(三甲基矽烷基)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-硝基苯磺醯基)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''-參(苯甲醯氧基)三苯甲基、二苯基胺甲醯基、乙醯丙醯基、2-(二溴甲基)苯甲醯基(Dbmb)、2-(異丙硫基甲氧

基甲基)苯甲醯基(Ptmt)、9-苯基二苯并哌喃-9-基(pixyl)或9-(對甲氧基苯基)黃嘌呤-9-基(MOX)。在一些實施例中，羥基保護基各自獨立地選自乙醯基、苯甲基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基及4,4'-二甲氧基三苯甲基。在一些實施例中，羥基保護基選自由三苯甲基、單甲氧基三苯甲基及4,4'-二甲氧基三苯甲基組成之群。

在一些實施例中，磷保護基為在整個寡核苷酸合成中連接至核苷酸間磷鍵聯之基團。在一些實施例中，磷保護基連接至核苷酸間硫代磷酸酯鍵聯之硫原子。在一些實施例中，磷保護基連接至核苷酸間硫代磷酸酯鍵聯之氧原子。在一些實施例中，磷保護基連接至核苷酸間磷酸酯鍵聯之氧原子。在一些實施例中，磷保護基為2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基矽烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺醯基乙基、甲基、苯甲基、鄰硝基苯甲基、2-(對硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯乙基、3-(*N*-第三丁基甲醯胺基)-1-丙基、4-側氧基戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-*N*-甲胺基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[*N*-甲基-*N*-(2-吡啶基)]胺乙基、2-(*N*-甲醯基,*N*-甲基)胺乙基、4-[*N*-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]丁基。

蛋白質：如本文所用之術語「蛋白質」係指多肽(亦即，一串至少二個藉由肽鍵彼此連接之胺基酸)。在一些實施例中，蛋白質僅包括天然產生之胺基酸。在一些實施例中，蛋白質包括一或多個非天然產生之胺基酸(例如，與相鄰胺基酸形成一或多個肽鍵之部分)。在一些實施例中，蛋白質鏈中之一或多個殘基含有非胺基酸部分(例如，聚糖等)。在一些實施例中，蛋白質包括超過一個多肽鏈，例如藉由一或多個二硫鍵連接或藉由其他方式相連。在一些實施例中，蛋白質含有L-胺基酸、D-胺基酸或兩者；在一些實施例中，蛋白質含有此項技術中已知之一或多種胺基酸修飾

或類似物。適用修飾包括例如末端乙醯化、醯胺化、甲基化等。術語「肽」一般用於指長度小於約100個胺基酸、小於約50個胺基酸、小於20個胺基酸或小於10個胺基酸之多肽。在一些實施例中，蛋白質為抗體、抗體片段、其生物學活性部分及/或其特徵部分。

樣品：如本文所用之「樣品」為特定生物體或自其獲得之物質。在一些實施例中，樣品為獲自或源自感興趣來源之生物樣品，如本文所述。在一些實施例中，感興趣來源包含生物體，諸如動物或人類。在一些實施例中，生物樣品包含生物組織或體液。在一些實施例中，生物樣品為或包含骨髓；血液；血細胞；腹水；組織或細針生檢樣品；含細胞之體液；自由浮動之核酸；痰；唾液；尿液；腦脊髓液；腹膜液；胸膜液；糞便；淋巴；婦科體液(gynecological fluid)；皮膚拭子；陰道拭子；口腔拭子；鼻拭子；洗滌液或灌洗液，諸如導管灌洗液或支氣管肺泡灌洗液；抽出物；刮片；骨髓樣本；組織生檢樣本；手術樣本；糞便、其他體液、分泌物及/或排泄物；及/或來自其之細胞等。在一些實施例中，生物樣品為或包含自個體獲得之細胞。在一些實施例中，樣品為藉由任何適當手段直接自感興趣來源獲得之「初級樣品」。舉例而言，在一些實施例中，初級生物樣品係藉由選自由以下組成之群的方法獲得：活體檢查(例如，細針穿刺或組織活體檢查)、外科手術、收集體液(例如，血液、淋巴、糞便等)等。在一些實施例中，如將自上下文清楚得知，術語「樣品」係指藉由處理(例如，藉由自其移除一或多種組分及/或藉由向其中添加一或多種試劑)初級樣品獲得之製劑。舉例而言，使用半透膜過濾。此類「經處理樣品」可包含例如自樣品萃取或藉由向初級樣品施加諸如mRNA擴增或反轉錄、分離及/或純化某些組分等技術獲得的核酸或蛋白質。在一些實施例中，

樣品為生物體。在一些實施例中，樣品為植物。在一些實施例中，樣品為動物。在一些實施例中，樣品為人類。在一些實施例中，樣品為除人類以外之生物體。

立體化學異構形式：如本文所用之片語「立體化學異構形式」係指由藉由相同的鍵序列鍵結之相同原子組成，但具有不可互換的不同三維結構的不同化合物。在本發明之一些實施例中，所提供之化學組合物可為或包括化合物之個別立體化學異構形式之純製劑；在一些實施例中，所提供之化學組合物可為或包括該化合物之兩種或更多種立體化學異構形式之混合物。在某些實施例中，該等混合物含有等量之不同立體化學異構形式；在某些實施例中，該等混合物含有不同量之至少兩種不同立體化學異構形式。在一些實施例中，化學組合物可含有化合物之所有非對映異構體及/或對映異構體。在一些實施例中，化學組合物並非含有化合物之所有非對映異構體及/或對映異構體。在一些實施例中，若需要本發明化合物之特定對映異構體，則其可例如藉由不對稱合成或藉由用對掌性助劑衍生來製備，其中分離所得非對映異構混合物且裂解輔助基團，得到純的所要對映異構體。或者，在分子含有諸如胺基之鹼性官能基的情況下，用具有適當光學活性之酸形成非對映異構鹽，且例如藉由分步結晶解析。

個體：如本文所用之術語「個體」或「測試個體」係指根據本發明，例如出於實驗、診斷、預防及/或治療目的，向其投與所提供化合物或組合物之任何生物體。典型個體包括動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及人類；昆蟲；蠕蟲等)及植物。在一些實施例中，個體可患有及/或易患上疾病、病症及/或病狀。

基本上：如本文所用之術語「基本上」係指展現感興趣特徵或性質

之總的或近總的程度或等級之定性狀況。生物技術中之一般技術者所瞭解，生物及化學現象很少(若曾有)進行完全及/或繼續進行完整或很少達成或避免絕對結果。因而本文中使用術語「基本上」以針對諸多生物及/或化學現象中固有的完整性之可能缺乏。

患有：「患有」疾病、病症及/或病狀之個體已經診斷具有該疾病、病症及/或病狀及/或呈現其一或多種症狀。

易患上：「易患上」疾病、病症及/或病狀之個別為患上該疾病、病症及/或病狀之風險高於公眾成員之個體。在一些實施例中，易患上疾病、病症及/或病狀之個體可能尚未診斷出該疾病、病症及/或病狀。在一些實施例中，易患上疾病、病症及/或病狀之個體可呈現該疾病、病症及/或病狀之症狀。在一些實施例中，易患上疾病、病症及/或病狀之個體可不呈現該疾病、病症及/或病狀之症狀。在一些實施例中，易患上疾病、病症及/或病狀之個體將患上該疾病、病症及/或病狀。在一些實施例中，易患上疾病、病症及/或病狀之個體將不患上該疾病、病症及/或病狀。

全身性：如本文所用之片語「全身性投藥」、「全身性投與」、「周邊投藥」及「周邊投與」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指投與化合物或組合物，使得其進入接受者之系統。

互變異構形式：如本文所用之片語「互變異構形式」用於描述有機化合物之能夠容易相互轉化之不同異構形式。互變異構體之特徵在於氫原子或質子之形式遷移，伴隨著單鍵與相鄰雙鍵之切換。在一些實施例中，互變異構體可由質子轉移互變異構(亦即，質子之重定位)產生。在一些實施例中，互變異構體可由價互變異構(亦即，成鍵電子之快速重組)產生。所有該等互變異構形式皆意欲包括在本發明之範疇內。在一些實施例中，

<400> 631
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 632
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 632
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 633
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 633
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 634
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 634
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 635
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 635
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 636
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 636

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 637
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 637
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 638
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 638
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 639
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 639
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 640
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 640
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 641
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 641
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 642
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 642
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 643
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 643
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 644
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 644
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 645
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 645
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 646
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 646
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 647

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 647
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 648
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 648
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 649
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 649
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 650
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 650
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 651
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 651
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 652
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 652
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 653
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 653
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 654
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 654
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 655
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 655
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 656
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 656
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 657
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 657
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 658
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 658
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 659
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 659
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 660
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 660
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 661
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 661
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 662
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 662
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 663
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 663
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 664
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 664
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 665
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 665
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 666
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 666
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 667
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 667
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 668
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 668
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 669
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 669
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 670
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 670
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 671
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 671
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 672
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 672
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 673
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 673
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 674
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 674
caaagaagau ggcauuucua guuug 25

<210> 675
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 675
gcaaagaaga uggcauuucu 20

<210> 676
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 676
gcaaagaaga uggcauuucu 20

<210> 677
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 677
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 678
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 678
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 679
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 679
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 680
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 680
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 681
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 681
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 682
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 682
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 683
<211> 20

化合物之互變異構形式彼此以動態平衡存在，使得試圖製備單獨物質，結果卻形成混合物。在一些實施例中，化合物之互變異構形式為可拆分及可分離的化合物。在本發明之一些實施例中，可提供化學組合物，其為或包括化合物之單一互變異構形式之純製劑。在本發明之一些實施例中，可以化合物之兩種或更多種互變異構形式之混合物形式提供化學組合物。在某些實施例中，該等混合物含有等量之不同互變異構形式；在某些實施例中，該等混合物含有化合物之不同量之至少兩種不同互變異構形式。在本發明之一些實施例中，化學組合物可含有化合物之所有互變異構形式。在本發明之一些實施例中，化學組合物並非含有化合物之所有互變異構形式。在本發明之一些實施例中，化學組合物可含有化合物之一或多種互變異構形式，其量隨時間推移因為相互轉化而發生變化。在本發明之一些實施例中，互變異構為酮-烯醇互變異構。化學技術中具通常知識者將認識到，酮-烯醇互變異構體可使用化學技術中已知的任何適合試劑「捕捉」(亦即，化學改質成使得其保持呈「烯醇」形式)，從而得到隨後可使用一或多種此項技術中已知之適合技術分離的烯醇衍生物。除非另外指示，否則本發明涵蓋相關化合物之所有互變異構形式，無論呈純形式或彼此混合。

治療劑：如本文所用之片語「治療劑」係指當向個體投與時，具有治療作用及/或產生所要生物及/或藥理學作用之任何藥劑。在一些實施例中，治療劑為任何可用以緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或減小其一或多種症狀或特徵之發生率的物質。

治療有效量：如本文所用之術語「治療有效量」意謂當作為治療方

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 683
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 684
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 684
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 685
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 685
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 686
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 686
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 687
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 687
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 688
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 688
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 689
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 689
ggccaaaccu cggcuuaccu gaaau 25

<210> 690
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 690
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 691
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 691
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 692
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 692
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 693
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 693
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 694
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 694
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 695
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 695
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 696
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 696
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 697
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 697
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 698
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 698
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 699
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 699
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 700
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 700
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 701
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 701
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 702
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 702
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 703
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 703

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 704
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 704
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 705
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 705
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 706
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 706
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 707
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 707
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 708
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 708
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 709
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 709
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 710
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 710
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 711
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 711
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 712
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 712
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 713
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 713
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 714

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 714
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 715
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 715
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 716
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 716
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 717
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 717
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 718
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 718
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 719
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 719
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 720
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 720
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 721
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 721
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 722
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 722
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 723
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 723
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 724
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 724
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 725
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 725
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 726
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 726
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 727
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 727
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 728
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 728
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 729
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 729
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 730
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 730
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 731
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 731
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 732
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 732
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 733
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 733
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 734
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

案之一部分投與時可引發所要生物反應的物質(例如，治療劑、組合物及/或調配物)之量。在一些實施例中，物質之治療有效量為當向患有或易患上疾病、病症及/或病狀之個體投與時，足以治療、診斷、預防該疾病、病症及/或病狀及/或延遲其發作的量。如此項技術中之一般技術者將瞭解，物質之有效量可視諸如所要生物終點、待傳遞之物質、目標細胞或組織等因素而變化。舉例而言，在用於治療疾病、病症及/或病狀之調配物中，化合物之有效量為緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀、延遲其發作、降低其嚴重度及/或減小其一或多種症狀或特徵之發生率的量。在一些實施例中，治療有效量以單一劑量投與；在一些實施例中，需要多個單位劑量來傳遞治療有效量。

治療：如本文所用之術語「治療(treat/treatment/treating)」係指用於部分或完全緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或減小其一或多種症狀或特徵之發生率的任何方法。可向未呈現疾病、病症及/或病狀之病徵的個體投與治療。在一些實施例中，舉例而言，出於降低產生與疾病、病症及/或病狀有關之病變的風險之目的，可向僅呈現疾病、病症及/或病狀之早期病徵的個體投與治療。

不飽和：如本文所用之術語「不飽和」意謂部分(moiety)具有一或多個不飽和單元。

單位劑量：如本文所用之表述「單位劑量」係指以單一劑量及/或以醫藥組合物之物理離散單位投與之量。在多個實施例中，單位劑量含有預定數量之活性劑。在一些實施例中，單位劑量含有整個單一劑量之藥劑。在一些實施例中，投與超過一個單位劑量以達成總單一劑量。在一些實施

<400> 734
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 735
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 735
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 736
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 736
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 737
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 737
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 738
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 738
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 739
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 739
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 740
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 740
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 741
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 741
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 742
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 742
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 743
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 743
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 744
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 744
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 745
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 745
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 746
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 746
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 747
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 747
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 748
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 748
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 749
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 749
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 750
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 750
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 751
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 751
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 752
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 752
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 753
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 753
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 754
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 754
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 755
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 755
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 756
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 756
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 757
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 757
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 758
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 758
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 759
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 759
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 760
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 760
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 761
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 761
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 762
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 762
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 763
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 763
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 764
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 764
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 765
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 765
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 766
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 766
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 767
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 767
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 768
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 768
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 769
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 769
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 770
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 770

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 771
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 771
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 772
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 772
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 773
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 773
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 774
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 774
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 775
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 775
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 776
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 776
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 777
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 777
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 778
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 778
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 779
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 779
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 780
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 780
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 781

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 781
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 782
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 782
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 783
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 783
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 784
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 784
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 785
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 785
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 786
<211> 20
<212> RNA

例中，需要或者認為需要投與多個單位劑量，以便達成既定作用。單位劑量可為例如一定體積之含有預定數量之一或多種治療劑的液體(例如，可接受之載劑)、預定量之一或多種呈固體形式之治療劑、含有預定量之一或多種治療劑之持續釋放調配物或藥物傳遞裝置等。應瞭解，單位劑量可以除治療劑之外亦包括各種組分中之任一者的調配物形式存在。舉例而言，可包括可接受之載劑(例如，醫藥學上可接受之載劑)、稀釋劑、穩定劑、緩衝劑、防腐劑等，如下文所述。熟習此項技術者應瞭解，在多個實施例中，特定治療劑之總適當日劑量可包含單位劑量之一部分或複數個單位劑量，且可例如由主治醫師根據合理的醫學判斷來決定。在一些實施例中，任何特定個體或生物體之特定有效劑量可視多種因素而定，該等因素包括經治療之病症及該病症之嚴重程度；所採用之特定活性化合物之活性；所採用之特定組合物；個體之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投藥時間及所採用之特定活性化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物及/或其他療法；及醫療技術中熟知之類似因素。

野生型：如本文所用之術語「野生型」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指具有如自然界中在「正常」(相對於突變、患病、更改等而言)狀態或情況下所存在的結構及/或活性的實體。一般技術者應瞭解，野生型基因及多肽常常以多種不同形式(例如，對偶基因)存在。

核酸：術語「核酸」包括任何核苷酸、其類似物及其聚合物。如本文所用之術語「聚核苷酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物形式，核糖核苷酸(RNA)或去氧核糖核苷酸(DNA)。此等術語係指分子之一級結構，且因此包括雙股及單股DNA以及雙股及單股RNA。此等術語包括由核苷酸

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 786
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 787
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 787
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 788
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 788
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 789
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 789
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 790
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 790
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 791
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 791
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 792
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 792
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 793
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 793
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 794
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 794
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 795
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 795
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 796
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 796
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 797
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 797
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 798
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 798
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 799
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 799
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 800
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 800
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 801
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 801
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 802
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 802
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 803
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 803
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 804
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 804
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 805
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 805
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 806
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 806
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 807
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 807
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 808
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 808
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 809
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 809
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 810
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 810
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 811
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 811
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 812
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 812
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 813
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 813
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 814
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 814
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 815
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 815
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 816
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 816
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 817
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 817
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 818
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 818
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 819
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 819
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 820
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 820
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 821
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 821
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 822
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 822
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 823
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 823
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 824
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 824
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 825
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 825
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 826
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 826
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 827
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 827
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 828
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 828
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 829
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 829
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 830
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 830
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 831
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 831
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 832
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 832
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 833
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 833
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 834
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 834
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 835
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 835
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 836
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 836
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 837
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 837

類似物及經修飾之聚核苷酸製成之RNA或DNA類似物作為等效物，諸如(但不限於)經甲基化、經保護及/或經封端之核苷酸或聚核苷酸。該等術語涵蓋聚或寡聚核糖核苷酸(RNA)及聚或寡聚去氧核糖核苷酸(DNA)；源自核鹼基及/或經修飾之核鹼基的N-糖苷或C-糖苷之RNA或DNA；源自糖及/或經修飾之糖之核酸；及源自磷酸酯橋及/或經修飾之磷原子橋(在本文中亦稱作「核苷酸間鍵聯」)之核酸。該術語涵蓋含有核鹼基、經修飾之核鹼基、糖、經修飾之糖、磷酸酯橋或經修飾之磷原子橋之任意組合的核酸。實例包括且不限於含有核糖部分之核酸、含有去氧核糖部分之核酸、含有核糖部分及去氧核糖部分之核酸、含有核糖部分及經修飾之核糖部分之核酸。前綴聚-係指核酸含有2至約10,000個核苷酸單體單元且其中前綴寡聚-係指核酸含有2至約200個核苷酸單體單元。

核苷酸：如本文所用之術語「核苷酸」係指由雜環鹼基、糖及一或多個磷酸酯基或含磷核苷酸間鍵聯組成的聚核苷酸單體單元。天然產生之鹼基(鳥嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)及尿嘧啶(U))為嘌呤或嘧啶之衍生物，但應瞭解，亦包括天然及非天然產生之鹼基類似物。天然產生之糖為戊糖(五碳糖)去氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA)，但應瞭解，亦包括天然及非天然產生之糖類似物。核苷酸經由核苷酸間鍵聯連接，形成核酸或聚核苷酸。此項技術中已知多種核苷酸間鍵聯(諸如(但不限於)磷酸酯、硫代磷酸酯、硼烷磷酸酯及其類似者)。人造核酸包括PNA (肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、*H*-膦酸酯、胺基磷酸酯、硼烷磷酸酯、甲基磷酸酯、膦醯乙酸酯、硫代膦醯乙酸酯及天然核酸之磷酸酯主鏈之其他變體，諸如本文所述之彼等者。

核苷：術語「核苷」係指核鹼基或經修飾之核鹼基共價鍵結至糖或

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 838
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 838
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 839
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 839
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 840
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 840
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 841
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 841
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 842
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 842
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 843
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 843
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 844
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 844
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 845
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 845
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 846
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 846
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 847
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 847
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 848

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 848
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 849
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 849
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 850
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 850
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 851
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 851
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 852
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 852
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 853
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 853
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 854
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 854
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 855
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 855
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 856
<211> 30
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 856
gccaacuggg agcuggagcg caccaaccag 30

<210> 857
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 857
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 858
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 858
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 859
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 859
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 860
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 860
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 861
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 861
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 862
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 862
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 863
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 863
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 864
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 864
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 865
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 865
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 866
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 866
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 867
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 867
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 868
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 868
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 869
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 869
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 870
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 870
ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 871
<211> 24
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 871
cccauuuugu gaauguuuuc uuuu 24

<210> 872
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 872
uuguguauuu acccauuuug ug 22

<210> 873
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 873
uauccucuga augucgcauc 20

<210> 874
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 874
gguuauccuc ugaaugucgc 20

<210> 875
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 875
gagccuuuuu ucuucuuug 19

<210> 876
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 876
uccuuucguc ucugggcuc 19

<210> 877
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 877
cuccucuuuc uucuucugc 19

<210> 878
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 878
cuucgaaacu gagcaaauuu 20

<210> 879
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 879
cuugugagac augagug 17

<210> 880
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 880
cagagacucc ucuugcuu 18

<210> 881
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 881
ugcugcuguc uucuugcu 18

<210> 882
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 882
uuguuaacuu uuucccauu 19

<210> 883
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 883
cgccgccauu ucucaacag 19

<210> 884
<211> 15

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 884
tagatagcta tatat 15

<210> 885
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 885
atagatagct atata 15

<210> 886
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 886
tatagatagc tatat 15

<210> 887
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 887
atatagatag ctata 15

<210> 888
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 888
gatatagata gctat 15

<210> 889
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

經修飾之糖的部分。

糖：術語「糖」係指呈封閉及/或開放形式之單醣。糖包括(但不限於)核糖、去氧核糖、戊呋喃糖、戊哌喃糖及己哌喃糖部分。如本文所用之術語亦涵蓋用於代替習知糖分子之結構類似物，諸如二醇，其聚合物形成核酸類似物之主鏈，二醇核酸(「GNA」)。

經修飾之糖：術語「經修飾之糖」係指可替換糖之部分。經修飾之糖模擬糖之空間排列、電子特性或一些其他物理化學特性。

核鹼基：術語「核鹼基」係指核酸中參與氫鍵結之部分，氫鍵結以序列特異性方式將一股核酸結合至另一互補股。最常見的天然產生之核鹼基為腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)及胸腺嘧啶(T)。在一些實施例中，天然產生之核鹼基為經修飾之腺嘌呤、鳥嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些實施例中，天然產生之核鹼基為甲基化腺嘌呤、鳥嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些實施例中，核鹼基為「經修飾之核鹼基」，例如除腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)及胸腺嘧啶(T)以外的核鹼基。在一些實施例中，經修飾之核鹼基為甲基化腺嘌呤、鳥嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些實施例中，經修飾之核鹼基模擬核鹼基之空間排列、電子特性或一些其他物理化學特性，且保留以序列特異性方式將一股核酸結合至另一股核酸的氫鍵結特性。在一些實施例中，經修飾之核鹼基可與所有五種天然產生之鹼基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鳥嘌呤)配對，且基本上不影響熔融特性、由細胞內酶識別或寡核苷酸雙螺旋體之活性。

對掌性配位體：術語「對掌性配位體」或「對掌性助劑」係指具有對掌性且可併入反應中，使得反應可以某一立體選擇性進行的部分。

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 889
atagatagct at 12

<210> 890
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 890
agatatagat agcta 15

<210> 891
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 891
tatagatagc ta 12

<210> 892
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 892
tagatataga tagct 15

<210> 893
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 893
atatagatag ct 12

<210> 894
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 894
atagatatag atagc 15

<210> 895
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 895
gatatagata gc 12

<210> 896
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 896
tatagatata gatag 15

<210> 897
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 897
agatatagat ag 12

<210> 898
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 898
atatagatat agata 15

<210> 899
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 899
tagatataga ta 12

<210> 900
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 900
tatatagata tagat 15

<210> 901
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 901
atagatatag at 12

<210> 902
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 902
tatagatata ga 12

<210> 903
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 903
atatagatat ag 12

<210> 904
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 904

atagctatat agata 15

<210> 905
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 905
aaaaaatagc tatat 15

<210> 906
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 906
gttaaaaaaa atagc 15

<210> 907
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 907
aggaagttaa aaaaa 15

<210> 908
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 908
aataaaggaa gttaa 15

<210> 909
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 909
aggaaaataa aggaa 15

<210> 910
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 910
gtgtaaggaa aataa 15

<210> 911
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 911
attttgtcta aaacc 15

<210> 912
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 912
gattttgtct aaaac 15

<210> 913
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 913
ttttgtctaa aa 12

<210> 914
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 914
tgattttgtc taaaa 15

<210> 915

<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 915
attttgtcta aa 12

<210> 916
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 916
ttgattttgt ctaaa 15

<210> 917
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 917
gatttttgtc taa 13

<210> 918
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 918
tttgattttg tctaa 15

<210> 919
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 919
ttttgatttt gtctaa 16

<210> 920
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 920
ttttgatttt gtcta 15

<210> 921
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 921
tgattttgtc ta 12

<210> 922
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 922
ttgattttgt ct 12

<210> 923
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 923
tttttgattt tgtct 15

<210> 924
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 924
tttgattttg tc 12

<210> 925
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 925
cttttgatt ttgtc 15

<210> 926
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 926
ttttgatttt gt 12

<210> 927
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 927
tttttgattt tg 12

<210> 928
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 928
cttctttttg atttt 15

<210> 929
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 929
cttttgatt tt 12

<210> 930
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 930
tctttttgat tt 12

<210> 931
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 931
ccttccttct ttttg 15

<210> 932
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 932
gagcaccttc cttct 15

<210> 933
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 933
aatgtgagca ccttc 15

<210> 934
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 934
taaggaatgt gagca 15

<210> 935
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 935
aatttaagga atgtgagc 18

<210> 936
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 936
ttaaggaatg tgagc 15

<210> 937
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 937
taatttaagg aatgtgag 18

<210> 938
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 938
tttaaggaat gtgag 15

<210> 939
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 939
aaggaatgtg ag 12

<210> 940
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 940
ttaatttaag gaatgtga 18

縮合試劑：在縮合反應中，術語「縮合試劑」係指活化反應性較低之位點且使其較易受到另一試劑攻擊的試劑。在一些實施例中，該另一試劑為親核試劑。

阻隔基：術語「阻隔基」係指掩蔽官能基之反應性的基團。官能基隨後可藉由移除阻隔基來解除掩蔽。在一些實施例中，阻隔基為保護基。

部分：術語「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分為嵌入分子中或附接至分子之通常公認之化學實體。

固體載體：術語「固體載體」係指使得能夠合成核酸之任何載體。在一些實施例中，該術語係指玻璃或聚合物，其不可溶於用於合成核酸所執行之反應步驟中所採用的介質中，且經衍生化以包含反應基。在一些實施例中，固體載體為高度交聯聚苯乙烯(HCP)或受控微孔玻璃(CPG)。在一些實施例中，固體載體為受控微孔玻璃(CPG)。在一些實施例中，固體載體為受控微孔玻璃(CPG)與高度交聯聚苯乙烯(HCP)之混合載體。

鍵聯部分：術語「鍵聯部分」係指視情況位於末端核苷與固體載體之間或位於末端核苷與另一核苷、核苷酸或核酸之間的任何部分。

DNA分子：「DNA分子」係指呈單股形式或雙股螺旋體的去氧核糖核苷酸(腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或胞嘧啶)之聚合物形式。此術語僅指分子之一級及二級結構，且不會使其限於任何特定三級形式。因此，此術語包括尤其存在於線性DNA分子(例如，限制性片段)、病毒、質體及染色體中之雙股DNA。在論述特定雙股DNA分子之結構時，本文中可根據沿著DNA之非轉錄股(亦即，具有與mRNA同源之序列的股)，僅沿5'至3'方向提供序列之一般慣例來描述序列。

編碼序列：DNA「編碼序列」或「編碼區」為當置於適當表現控制

<210> 941
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 941
atttaaggaa tgtga 15

<210> 942
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 942
taaggaatgt ga 12

<210> 943
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 943
cttaatttaa ggaatgtg 18

<210> 944
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 944
aatttaagga atgtg 15

<210> 945
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 945
ttaaggaatg tg 12

<210> 946
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 946
taatttaagg aatgt 15

<210> 947
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 947
ccttaattta aggaatgt 18

<210> 948
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 948
tttaaggaat gt 12

<210> 949
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 949
ttaatttaag gaatg 15

<210> 950
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 950
atttaaggaa tg 12

<210> 951
<211> 15

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 951
cttaatttaa ggaat 15

<210> 952
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 952
aatttaagga at 12

<210> 953
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 953
ccttaattta aggaa 15

<210> 954
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 954
taatttaagg aa 12

<210> 955
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 955
tccttaattt aagga 15

<210> 956
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 956
ttaatttaag ga 12

<210> 957
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 957
cttaatttaa gg 12

<210> 958
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 958
ccttaattta ag 12

<210> 959
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 959
tgctggcaga cttac 15

<210> 960
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 960
cataatgctg gcaga 15

<210> 961
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 961
tcataatgct ggcag 15

<210> 962
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 962
ttcataatgc tggca 15

<210> 963
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 963
tttcataatg ctggc 15

<210> 964
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 964
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 965
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 965
ctttcataat gctgg 15

<210> 966
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 966
tcataatgct gg 12

<210> 967
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 967
actttcataa tgctg 15

<210> 968
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 968
ttcataatgc tg 12

<210> 969
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 969
cactttcata atgct 15

<210> 970
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 970
tttcataatg ct 12

<210> 971
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 971

tcactttcat aatgc 15

<210> 972
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 972
gtttcataat gc 12

<210> 973
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 973
ttcactttca taatg 15

<210> 974
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 974
actttcataa tg 12

<210> 975
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 975
attcactttc ataat 15

<210> 976
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 976
cactttcata at 12

<210> 977
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 977
gattcacttt cataa 15

<210> 978
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 978
tcactttcat aa 12

<210> 979
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 979
ttcactttca ta 12

<210> 980
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 980
attcactttc at 12

<210> 981
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 981
agtaagattc acttt 15

<210> 982

<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 982
acaaaagtaa gattc 15

<210> 983
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 983
gttttacaaa agtaa 15

<210> 984
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 984
ataaagtttt acaaa 15

<210> 985
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 985
aaaccataaa gtttt 15

<210> 986
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 986
tccacaaacc ataaa 15

<210> 987
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 987
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 988
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 988
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 989
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 989
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 990
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 990
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 991
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 991
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 992
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

序列之控制下時，活體內轉錄及轉譯成多肽的雙股DNA序列。編碼序列之邊界(「開放閱讀框架」或「ORF」)由5' (胺基)端之起始密碼子及3' (羧基)端之轉譯終止密碼子決定。編碼序列可包括(但不限於)原核序列、來自真核mRNA之cDNA、來自真核(例如，哺乳動物) DNA之基因組DNA序列及合成DNA序列。聚腺苷酸化信號及轉錄終止序列通常位於編碼序列之3'。術語「非編碼序列」或「非編碼區」係指聚核苷酸序列中不轉譯成胺基酸之區域(例如，5'及3'非轉譯區)。

閱讀框架：術語「閱讀框架」係指雙股DNA分子之六種可能閱讀框架(各方向三種)中之一種。閱讀框架用於確定使用哪些密碼子來編碼DNA分子之編碼序列內之胺基酸。

反義：如本文所用之「反義」核酸分子包含與編碼蛋白質之「有義」核酸互補，例如與雙股cDNA分子之編碼股互補、與mRNA序列互補或與基因之編碼股互補的核苷酸序列。因此，反義核酸分子可經由氫鍵結合至有義核酸分子。

搖擺位置(Wobble position)：如本文所用之「搖擺位置」係指密碼子之第三位置。在一些實施例中，DNA分子中密碼子之搖擺位置內之突變導致胺基酸水準之靜止或保守突變。舉例而言，存在四個編碼甘胺酸之密碼子，亦即GGU、GGC、GGA及GGG，因此任何搖擺位置核苷酸相對於選自A、U、C及G之任何其他核苷酸的突變皆不會引起所編碼蛋白質之胺基酸含量的改變，且因此為靜止取代(silent substitution)。

靜止取代：「靜止取代」或「靜止突變(silent mutation)」為密碼子內之核苷酸經過修飾，但沒有引起由該密碼子編碼之胺基酸殘基發生變化的情況。實例包括密碼子第三位置突變，亦包括某些密碼子之第一位置突

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 992
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 993
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 993
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 994
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 994
attcactttc ataatgctgg 20

<210> 995
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 995
cactttcata atgctgg 17

<210> 996
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 996
cactttcata atgctgg 17

<210> 997
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 997
cactttcata atgctgg 17

<210> 998
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 998
cactttcata atgctgg 17

<210> 999
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 999
cactttcata atgctgg 17

<210> 1000
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1000
cactttcata atgctgg 17

<210> 1001
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1001
cactttcata atgctgg 17

<210> 1002
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1002
cactttcata atgctgg 17

<210> 1003
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1003
cactttcata atgctgg 17

<210> 1004
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1004
cactttcata atgctgg 17

<210> 1005
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1005
tttcataatg ctgg 14

<210> 1006
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1006
tttcataatg ctgg 14

<210> 1007
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1007
tttcataatg ctgg 14

<210> 1008
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1008
tttcataatg ctgg 14

<210> 1009
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1009
tttcataatg ctgg 14

<210> 1010
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1010
tttcataatg ctgg 14

<210> 1011
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1011
tttcataatg ctgg 14

<210> 1012
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1012
aatgctggca g 11

<210> 1013
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1013
aatgctggca g 11

<210> 1014
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1014
aatgctggca g 11

<210> 1015
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1015
aatgctggca g 11

<210> 1016
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1016
aatgctggca g 11

<210> 1017
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1017
aatgctggca g 11

<210> 1018
<211> 11

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1018
aatgctggca g 11

<210> 1019
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1019
gctggcag 8

<210> 1020
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1020
gctggcag 8

<210> 1021
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1021
gctggcag 8

<210> 1022
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1022
gctggcag 8

<210> 1023
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1023
gctggcag 8

<210> 1024
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1024
gctggcag 8

<210> 1025
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1025
gctggcag 8

<210> 1026
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1026
gctggcag 8

<210> 1027
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1027
gctggcag 8

<210> 1028
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1028
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1029
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1029
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1030
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1030
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1031
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1031
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1032
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1032
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1033
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1034
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1034
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1035
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1035
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1036
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1036
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1037
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1037
ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1038
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1038

ctagtatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1039
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1039
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1040
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1040
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1041
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1041
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1042
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1042
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1043
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1043
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

變，諸如密碼子「CGG」，當其突變為AGG時，仍編碼Arg。

基因：如本文所用之術語「基因」、「重組性基因」及「基因構築體」係指編碼蛋白質或其一部分之DNA分子或DNA分子之一部分。DNA分子可含有編碼蛋白質之開放閱讀框架(如外顯子序列)且可進一步包括內含子序列。如本文所用之術語「內含子」係指存在於指定基因中，不轉譯成蛋白質，且在一些但並非所有情況下，介於外顯子之間的DNA序列。期望該基因可操作地連接於(或其可包含)一或多個啟動子、強化子、抑制子及/或其他調控序列以調節基因之活性或表現，如此項技術中所熟知。

互補DNA：如本文所用之「互補DNA」或「cDNA」包括藉由mRNA反轉錄合成且已移除插入序列(內含子)之重組性聚核苷酸。

同源性：「同源性」或「一致性」或「類似性」係指二個核酸分子之間的序列類似性。同源性及一致性可各自藉由比較各序列中之位置來測定，可出於比較的目的比對各序列。當所比較序列中之等效位置係由相同鹼基佔據時，則該等分子在彼位置相同；當該等效位點係由相同或類似核酸殘基(例如，立體及/或電子性質類似)佔據時，則該等分子可稱作在彼位置同源(類似)。如同源性/類似性或一致性之百分比之表述係指在由所比較序列共用之位置處，相同或類似核酸之數目的函數。「不相關」或「非同源」序列與本文所述序列共享小於40%一致性、小於35%一致性、小於30%一致性或小於25%一致性。在比較二個序列時，缺乏殘基(胺基酸或核酸)或存在額外殘基亦會減小一致性及同源性/類似性。

在一些實施例中，術語「同源性」描述基於數學之序列類似性比較結果，其用於鑑別具有類似功能或基元之基因。本文所述之核酸序列可用作「查詢序列(query sequence)」搜尋公共資料庫，例如用於鑑別其他家

<210> 1044
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1044
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1045
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1045
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1046
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1046
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1047
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1047
ccagcatttc ctgcaaatga g 21

<210> 1048
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1048
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1049

<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1049
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1050
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1050
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1051
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1051
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1052
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1052
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1053
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1053
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1054
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1054
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1055
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1055
atgccagcat ttcctgcaaa tgaga 25

<210> 1056
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1056
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1057
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1057
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1058
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1058
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1059
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1059
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1060
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1060
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1061
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1061
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1062
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1062
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1063
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1063
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1064
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1064
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1065
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1065
gctctatgcc agcatttcct gcaaa 25

<210> 1066
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1066
gtgatggtgg gtgaccttga g 21

<210> 1067
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1067
tttgggcagc ggtaatgag 19

<210> 1068
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1068
caagcagaag gcaacaa 17

<210> 1069
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1069
tgaaaataag ctcaagcaga caaatc 26

<210> 1070
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1070
gacgcctctg ttccaaatcc 20

<210> 1071
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1071
cagtggataa aggcaaca 18

<210> 1072
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1072
cagtctgctt cg 12

<210> 1073
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1073
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 1074
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1074
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1075
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1075
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1076
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1076
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1077
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1077
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1078
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>

<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1078
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1079
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1079
agcaaaacag gucuagaatt 20

<210> 1080
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1080
agcaaaacag gucuagaatt 20

<210> 1081
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1081
agcaaaacag gucuagaatt 20

<210> 1082
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1082
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1083
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1083
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1084
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1084
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1085
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1085
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1086
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1086
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1087
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1087
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1088
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1088
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1089
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1089
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1090
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

族成員、相關序列或同源物。在一些實施例中，該等搜尋可使用Altschul等人(1990) J. Mol. Biol. 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)執行。在一些實施例中，BLAST核苷酸檢索可用NBLAST程式，評分=100，字長=12執行，從而獲得與本發明核酸分子同源之核苷酸序列。在一些實施例中，出於比較目的，為獲得間隙比對，可如Altschul等人, (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402中所述採用間隙BLAST。當採用BLAST及間隙BLAST程式時，可使用各別程式(例如，XBLAST及BLAST)之預設參數(參見www.ncbi.nlm.nih.gov)。

一致性：如本文所用之「一致性」意謂當比對二個或更多個序列以達到最大序列匹配時，亦即考慮間隙及插入，該等序列中相應位置處相同核苷酸殘基的百分比。一致性容易藉由已知方法計算，該等方法包括(但不限於)以下各者中所述之方法：Computational Molecular Biology, Lesk, A. M.編, Oxford University Press, New York, 1988；Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W.編, Academic Press, New York, 1993；Computer Analysis of Sequence Data, 第I部分, Griffin, A. M.及Griffin, H. G.編, Humana Press, New Jersey, 1994；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及Sequence Analysis Primer, Gribskov, M.及Devereux, J.編, M Stockton Press, New York, 1991；以及Carillo, H.及Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988)。設計用於測定一致性之方法，以在所測試序列之間得到最大匹配。此外，用公開可獲得之電腦程式編碼用於測定一致性之方法。用於測定二個序列之間的一致性的電腦程式方法包括(但不限於) GCG程式包(Devereux, J.等人, Nucleic

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1090
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1091
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1091
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1092
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1092
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1093
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1093
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1094
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1094
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1095
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1095
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1096
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1096
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1097
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1097
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1098
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1098
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1099
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1099
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1100
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1101
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1101
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1102
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1103
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1104
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1104
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1105
uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 1106
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1106
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1107
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1108
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1109
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1109
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1110
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1110
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1111
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1112
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 1113
aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 1114

<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1114
acacacacac 10

<210> 1115
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1115
cccccccccc 10

<210> 1116
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1116
cccccccccc 10

<210> 1117
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1117
cccccccccc 10

<210> 1118
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1118
ggatgttctc ga 12

<210> 1119
<211> 12
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1119
ggatgttctc ga 12

<210> 1120
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1120
ggatgttctc ga 12

<210> 1121
<211> 60
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 1121
gtggttacta aggaaactgt catctccaaa ctagaaatgc catcttcttt gctgttggag 60

<210> 1122
<211> 60
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1122
gtggttacta aggaaactgc catctccaaa ctagaaatgc catcttcctt gatgttggag 60

<210> 1123
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1123
ucaaggaaga uggcauuuc 19

<210> 1124
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1124
ucaaggaaga uggcauuu 18

<210> 1125
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1125
caaggaagau ggcauuucu 19

<210> 1126
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1126
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 1127
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1127
uucuguaagg uuuuuaugug 20

<210> 1128
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1128
auuucuguaa gguuuuuaug 20

<210> 1129
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1129
ccauuucugu aaggguuuua 20

<210> 1130
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1130
auccauuucu guaaggguuu 20

<210> 1131
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1131
cauccauuuc uguaaggguu 20

<210> 1132
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1132
ccauccauuu cuguaaggguu 20

<210> 1133
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1133
gccauccauu ucuguaaggu 20

<210> 1134
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1134
agccauccau uucuguaagg 20

<210> 1135
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

Acids Research 12(1): 387 (1984))、BLASTP、BLASTN及FASTA (Altschul, S. F.等人, J. Molec. Biol. 215: 403-410 (1990)及Altschul等人 Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997))。BLAST X程式可公開獲自NCBI及其他來源(BLAST Manual, Altschul, S.等人, NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894；Altschul, S.等人, J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990))。亦可使用熟知之史密斯沃特曼演算法(Smith Waterman algorithm)以確定一致性。

異源：DNA序列之「異源」區為較大DNA序列內之在自然界中未發現與該較大序列相關的可鑑別的DNA區段。因此，當異源區編碼哺乳動物基因時，該基因通常可藉由不側接源生物體基因組中之哺乳動物基因組DNA之DNA進行側接。異源編碼序列之另一實例為編碼序列本身不存在於自然界中的序列(例如cDNA，其中基因組編碼序列含有內含子或具有不同於未經修飾基因之密碼子或基元的合成序列)。對偶基因變異或天然產生之突變事件不會產生如本文所定義之DNA異源區。

轉位突變(Transition mutation)：術語「轉位突變」係指DNA序列中之鹼基變化，其中嘧啶(胞苷(C)或胸苷(T))經另一嘧啶置換，或嘌呤(腺苷(A)或鳥苷(G))經另一嘌呤置換。

顛換突變(*Transversion mutation*)：術語「顛換突變」係指DNA序列中之鹼基變化，其中嘧啶(胞苷(C)或胸苷(T))經嘌呤(腺苷(A)或鳥苷(G))置換，或嘌呤經嘧啶置換。

寡核苷酸：術語「寡核苷酸」係指核苷酸單體之聚合物或寡聚物，其含有核鹼基、經修飾之核鹼基、糖、經修飾之糖、磷酸酯橋或經修飾之磷原子橋(在本文中亦稱作「核苷酸間鍵聯」，本文另外定義)之任意組

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1135
cagccaucca uuucuguaag 20

<210> 1136
<211> 20
<212> RNA
<213>人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1136
ucagccaucc auuucuguaa 20

<210> 1137
<211> 20
<212> RNA
<213>人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1137
uucagccauc cauuucugua 20

<210> 1138
<211> 20
<212> RNA
<213>人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1138
cuucagccau ccauuucugu 20

<210> 1139
<211> 20
<212> RNA
<213>人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1139
acuucagcca uccauuucug 20

<210> 1140
<211> 20
<212> RNA
<213>人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1140
aacuucagcc auccauuucu 20

<210> 1141
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1141
caacuucagc cauccauuuc 20

<210> 1142
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1142
ucaacuucag ccauccauuu 20

<210> 1143
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1143
aucaacuuca gccauccauu 20

<210> 1144
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1144
caucaacuuc agccauccau 20

<210> 1145
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1145
acaucaacuu cagccaucca 20

<210> 1146
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1146
aacaucaacu ucagccaucc 20

<210> 1147
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1147
gaaaacauca acuucagcca 20

<210> 1148
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1148
caggaaaaca ucaacuucag 20

<210> 1149
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1149
uuucaggaaa acaucaacuu 20

<210> 1150
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1150

cucuuucagg aaaacaucaa 20

<210> 1151
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1151
uuccucuuuc aggaaaacau 20

<210> 1152
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1152
gccauuccuc uuucaggaaa 20

<210> 1153
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1153
ggccauuccu cuuucaggaa 20

<210> 1154
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1154
aggccauucc ucuuucagga 20

<210> 1155
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1155
caggccauuc cucuuucagg 20

<210> 1156
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1156
gcaggccauu ccucuuucag 20

<210> 1157
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1157
ggcaggccau uccucuuuca 20

<210> 1158
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1158
gggcaggcca uuccucuuuc 20

<210> 1159
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1159
agggcaggcc auuccucuuu 20

<210> 1160
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1160
cagggcaggc cauuccucuu 20

<210> 1161

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1161
ccagggcagg ccauuccucu 20

<210> 1162
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1162
cccagggcag gccauuccuc 20

<210> 1163
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1163
ccccagggca ggccauuccu 20

<210> 1164
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1164
cccccagggc aggccauucc 20

<210> 1165
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1165
ucccccaggg caggccauuc 20

<210> 1166
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1166
aucccccagg gcaggccauu 20

<210> 1167
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1167
caucccccag ggcaggccau 20

<210> 1168
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1168
gcaucccccа gggcaggcca 20

<210> 1169
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1169
agcaucccccc agggcaggcc 20

<210> 1170
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1170
cagcaucccc cagggcaggc 20

<210> 1171
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1171
ucagcauccc ccagggcagg 20

<210> 1172
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1172
uucagcaucc cccagggcag 20

<210> 1173
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1173
uuucagcauc ccccagggca 20

<210> 1174
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1174
auuucagcau cccccagggc 20

<210> 1175
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1175
gauuucagca ucccccaggg 20

<210> 1176
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1176
ggauuucagc aucccccagg 20

<210> 1177
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1177
aggauuucag caucccccag 20

<210> 1178
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1178
caggauuuca gcaucccccа 20

<210> 1179
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1179
ucaggauuuc agcaucccccc 20

<210> 1180
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1180
uucaggauuu cagcaucccc 20

<210> 1181
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1181
uuucaggauu ucagcauccc 20

<210> 1182
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1182
uuuucaggau uucagcaucc 20

<210> 1183
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1183
uuuuucagga uuucagcauc 20

<210> 1184
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1184
uuuuuucagg auuucagcau 20

<210> 1185
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1185
guuuuuucag gauuucagca 20

<210> 1186
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1186
uguuuuuuca ggauuucagc 20

合。

寡核苷酸可為單股或雙股。如本文所用之術語「寡核苷酸股」涵蓋單股寡核苷酸。單股寡核苷酸可具有雙股區且雙股寡核苷酸可具有單股區。例示性寡核苷酸包括(但不限於)結構基因、包括控制及終止區之基因、自行複製系統(諸如病毒或質體DNA)、單股及雙股siRNA及其他RNA干擾試劑(RNAi劑或iRNA劑)、shRNA、反義寡核苷酸、核酶、微小RNA、微小RNA模擬物、超級miR (supermir)、適體、抗miR (antimir)、拮抗miR (antagomir)、U1接附蛋白、形成三螺旋體之寡核苷酸、G四重寡核苷酸、RNA活化劑、免疫刺激寡核苷酸及誘騙性寡核苷酸(decoy oligonucleotide)。

可有效誘導RNA干擾之雙股及單股寡核苷酸在本文中亦稱為siRNA、RNAi劑或iRNA劑。在一些實施例中，此等RNAi干擾誘導型寡核苷酸與稱為RNA誘導型緘默化複合體(RNAi-induced silencing complex；RISC)的細胞質多蛋白質複合體結合。在多個實施例中，單股及雙股RNAi劑足夠長，其可由內源性分子裂解，例如藉由Dicer裂解，產生較小寡核苷酸，該等較小寡核苷酸可進入RISC體系且參與RISC介導裂解目標序列，例如目標mRNA。

本發明寡核苷酸可具有各種長度。在特定實施例中，寡核苷酸之長度可在約2至約200個核苷酸範圍內。在各種相關實施例中，單股、雙股及三股寡核苷酸之長度可在以下範圍內：約4至約10個核苷酸、約10至約50個核苷酸、約20至約50個核苷酸、約15至約30個核苷酸、約20至約30個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為約9至約39個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少4個核苷酸。在一些實施例中，寡

<210> 1187
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1187
cuguuuuuuc aggauuucag 20

<210> 1188
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1188
gcuguuuuuu caggauuuca 20

<210> 1189
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1189
agcuguuuuu ucaggauuuc 20

<210> 1190
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1190
gagcuguuuu uucaggauuu 20

<210> 1191
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1191
ugagcuguuu uuucaggauu 20

<210> 1192
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1192
uugagcuguu uuuucaggau 20

<210> 1193
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1193
uuugagcugu uuuuucagga 20

<210> 1194
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1194
guuugagcug uuuuuucagg 20

<210> 1195
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1195
uuguuugagc uguuuuuuca 20

<210> 1196
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1196
cauuguuuga gcuguuuuuu 20

<210> 1197
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1197
gcauuguuug agcuguuuuu 20

<210> 1198
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1198
ugcauuguuu gagcuguuuu 20

<210> 1199
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1199
cugcauuguu ugagcuguuu 20

<210> 1200
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1200
ucugcauugu uugagcuguu 20

<210> 1201
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1201
cucugcauug uuugagcugu 20

<210> 1202
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1202
acucugcauu guuugagcug 20

<210> 1203
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1203
uacucugcau uguuugagcu 20

<210> 1204
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1204
uuacucugca uuguuugagc 20

<210> 1205
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1205
cuuacucugc auuguuugag 20

<210> 1206
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1206
ucuuacucug cauuguuuga 20

<210> 1207
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1207
aucuuacucu gcauuguuug 20

<210> 1208
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1208
aaucuuacuc ugcauuguuu 20

<210> 1209
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1209
caaaucuuac ucugcauugu 20

<210> 1210
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1210
gauacaaauc uuacucugca 20

<210> 1211
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1211
gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 1212
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1212
ucaaggaaga uggca 15

<210> 1213
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1213
caaggaagau ggcau 15

<210> 1214
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1214
aaggaagaug gcauu 15

<210> 1215
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1215
aggaagaugg cauuu 15

<210> 1216
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1216
ggaagauggc auuuc 15

<210> 1217
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1217

gaagauggca uuucu 15

<210> 1218
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1218
caaggaagau ggcauuuc 18

<210> 1219
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1219
aaggaagaug gcauuucu 18

<210> 1220
<211> 16
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1220
aaggaagaug gcauuu 16

<210> 1221
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1221
caaggaagau ggcauuu 17

<210> 1222
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1222
aaggaagaug gcauuuc 17

<210> 1223
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1223
aggaagaugg cauu 14

<210> 1224
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1224
ucaaggaaga uggc 14

<210> 1225
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1225
caaggaagau ggca 14

<210> 1226
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1226
aaggaagaug gcau 14

<210> 1227
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1227
ggaagauggc auuu 14

<210> 1228

<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1228
gaagauggca uuuc 14

<210> 1229
<211> 14
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1229
aagauggcau uucu 14

<210> 1230
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1230
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 1231
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1231
ucaaggaaga uggcauuuc 19

<210> 1232
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1232
ucaaggaaga uggcauuu 18

<210> 1233
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1233
caaggaagau ggcauuucu 19

<210> 1234
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1234
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 1235
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1235
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 1236
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1236
uucuguaagg uuuuuaugug 20

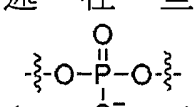
<210> 1237
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1237
auuucuguaa gguuuuuaug 20

<210> 1238
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

核苷酸之長度為至少5個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少6個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少7個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少8個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少9個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少10個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少11個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少12個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少15個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少20個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少25個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少30個核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸為長度為至少18個核苷酸之互補股的雙螺旋體。在一些實施例中，寡核苷酸為長度為至少21個核苷酸之互補股的雙螺旋體。

核苷酸間鍵聯：如本文所用之片語「核苷酸間鍵聯」一般指寡核苷酸之核苷酸單元之間的含磷鍵聯，且可與如上文及此處所用之「糖間鍵聯」及「磷原子橋」互換。在一些實施例中，核苷酸間鍵聯為磷酸二酯鍵聯，如天然產生之DNA及RNA分子中所存在。在一些實施例中，核苷酸間鍵聯為「經修飾之核苷酸間鍵聯」，其中磷酸二酯鍵聯之各氧原子視情況且獨立地經有機或無機部分置換。在一些實施例中，此類有機或無機部分係選自(但不限於) =S、=Se、=NR'、-SR'、-SeR'、$-N(R')_2$、$B(R')_3$、-S-、-Se-及-N(R')-，其中各R'獨立地如下文所定義及描述。在一些實施例中，核苷酸間鍵聯為磷酸三酯鍵聯、硫代磷酸二酯鍵聯()或經修飾之硫代磷酸三酯鍵聯。一般技術者應理解，因為核苷酸間鍵聯中存在酸或鹼部分，所以該鍵聯在指定pH下可以陰離子或陽離子形式存在。

除非另外規定，否則當與寡核苷酸序列一起用於時，s、s1、s2、

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1238
ccauuucugu aagguuuuua 20

<210> 1239
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1239
auccauuucu guaagguuuu 20

<210> 1240
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1240
cauccauuuc uguaagguuu 20

<210> 1241
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1241
ccauccauuu cuguaagguu 20

<210> 1242
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1242
gccauccauu ucuguaaggu 20

<210> 1243
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1243
agccauccau uucuguaagg 20

<210> 1244
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1244
cagccaucca uuucuguaag 20

<210> 1245
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1245
ucagccaucc auuucuguaa 20

<210> 1246
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1246
uucagccauc cauuucugua 20

<210> 1247
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1247
cuucagccau ccauuucugu 20

<210> 1248
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1248
acuucagcca uccauuucug 20

<210> 1249
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1249
aacuucagcc auccauuucu 20

<210> 1250
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1250
caacuucagc cauccauuuc 20

<210> 1251
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1251
ucaacuucag ccauccauuu 20

<210> 1252
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1252
aucaacuuca gccauccauu 20

<210> 1253
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1253
caucaacuuc agccauccau 20

<210> 1254
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1254
acaucaacuu cagccaucca 20

<210> 1255
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1255
aacaucaacu ucagccaucc 20

<210> 1256
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1256
gaaaacauca acuucagcca 20

<210> 1257
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1257
caggaaaaca ucaacuucag 20

<210> 1258
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1258
uuucaggaaa acaucaacuu 20

<210> 1259
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1259
cucuuucagg aaaacaucaa 20

<210> 1260
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1260
uuccucuuuc aggaaaacau 20

<210> 1261
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1261
gccauuccuc uuucaggaaa 20

<210> 1262
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1262
ggccauuccu cuuucaggaa 20

<210> 1263
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1263
aggccauucc ucuuucagga 20

<210> 1264
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1264
caggccauuc cucuuucagg 20

<210> 1265
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1265
gcaggccauu ccucuuucag 20

<210> 1266
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1266
ggcaggccau uccucuuuca 20

<210> 1267
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1267
gggcaggcca uuccucuuuc 20

<210> 1268
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1268
agggcaggcc auuccucuuu 20

<210> 1269
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1269
cagggcaggc cauuccucuu 20

<210> 1270
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1270
ccagggcagg ccauuccucu 20

<210> 1271
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1271
cccagggcag gccauuccuc 20

<210> 1272
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1272
ccccagggca ggccauuccu 20

<210> 1273
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1273
cccccagggc aggccauucc 20

<210> 1274
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1274
ucccccaggg caggccauuc 20

<210> 1275
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1275
aucccccagg gcaggccauu 20

<210> 1276
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1276
caucccccag ggcaggccau 20

<210> 1277
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1277
gcaucccccа gggcaggcca 20

<210> 1278
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1278
agcaucccccc agggcaggcc 20

<210> 1279
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1279
cagcaucccc cagggcaggc 20

<210> 1280
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1280
ucagcauccc ccagggcagg 20

<210> 1281
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1281
uucagcaucc cccagggcag 20

<210> 1282
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1282
uuucagcauc ccccagggca 20

<210> 1283
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1283
auuucagcau cccccagggc 20

<210> 1284
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1284

gauuucagca ucccccaggg 20

<210> 1285
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1285
ggauuucagc aucccccagg 20

<210> 1286
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1286
aggauuucag caucccccag 20

<210> 1287
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1287
caggauuuca gcauccccca 20

<210> 1288
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

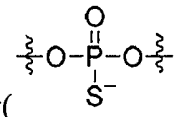
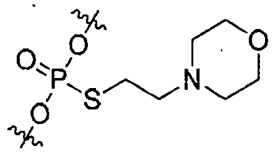
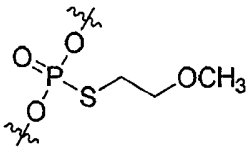
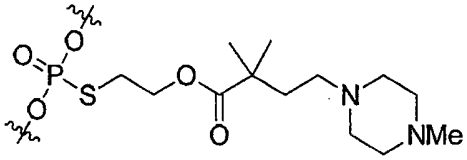
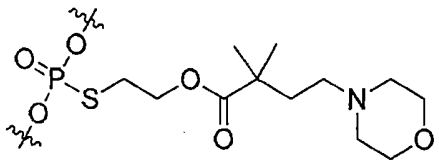
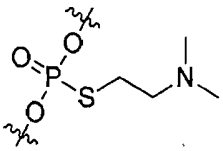
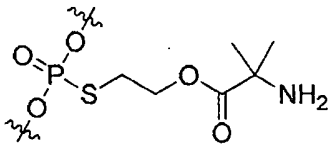
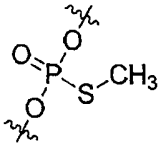
<400> 1288
ucaggauuuc agcaucccccc 20

<210> 1289
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1289
uucaggauuu cagcaucccc 20

s3、s4、s5、s6及s7各自獨立地表示以下經修飾之核苷酸間鍵聯，如下所示：

符號	經修飾之核苷酸間鍵聯
s	 硫代磷酸酯( )
s1	
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	
s7	

<210> 1290
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1290
uuucaggauu ucagcauccc 20

<210> 1291
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1291
uuuucaggau uucagcaucc 20

<210> 1292
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1292
uuuuucagga uuucagcauc 20

<210> 1293
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1293
uuuuuucagg auuucagcau 20

<210> 1294
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1294
guuuuuucag gauuucagca 20

<210> 1295

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1295
uguuuuuuca ggauuucagc 20

<210> 1296
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1296
cuguuuuuuc aggauuucag 20

<210> 1297
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1297
gcuguuuuuu caggauuuca 20

<210> 1298
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1298
agcuguuuuu ucaggauuuc 20

<210> 1299
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1299
gagcuguuuu uucaggauuu 20

<210> 1300
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1300
ugagcuguuu uuucaggauu 20

<210> 1301
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1301
uugagcuguu uuuucaggau 20

<210> 1302
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1302
uuugagcugu uuuuucagga 20

<210> 1303
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1303
guuugagcug uuuuuucagg 20

<210> 1304
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1304
uuguuugagc uguuuuuuca 20

<210> 1305
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1305
cauuguuuga gcuguuuuuu 20

<210> 1306
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1306
gcauuguuug agcuguuuuu 20

<210> 1307
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1307
ugcauuguuu gagcuguuuu 20

<210> 1308
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1308
cugcauuguu ugagcuguuu 20

<210> 1309
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1309
ucugcauugu uugagcuguu 20

<210> 1310
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1310
cucugcauug uuugagcugu 20

<210> 1311
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1311
acucugcauu guuugagcug 20

<210> 1312
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1312
uacucugcau uguuugagcu 20

<210> 1313
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1313
uuacucugca uuguuugagc 20

<210> 1314
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1314
cuuacucugc auuguuugag 20

<210> 1315
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1315
ucuuacucug cauuguuuga 20

<210> 1316
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1316
aucuuacucu gcauuguuug 20

<210> 1317
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1317
aaucuuacuc ugcauuguuu 20

<210> 1318
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1318
caaaucuuac ucugcauugu 20

<210> 1319
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1319
gauacaaauc uuacucugca 20

<210> 1320
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1320
gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 1321
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1321
gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 1322
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1322
gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 1323
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

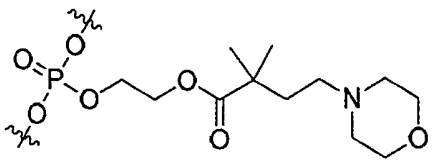
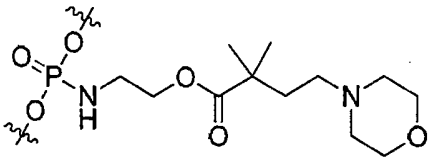
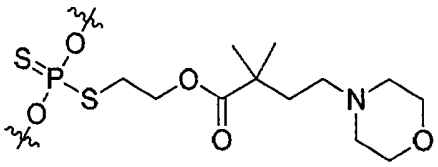
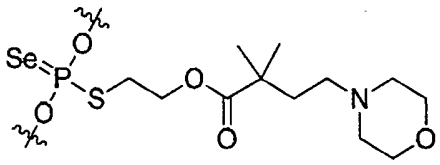
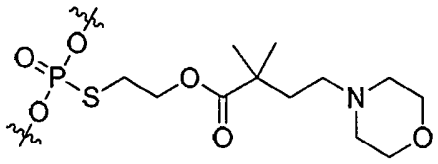
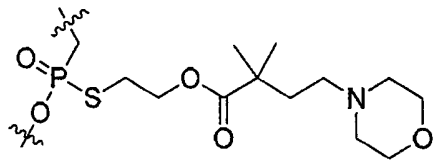
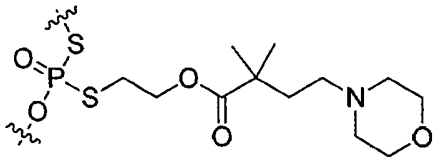
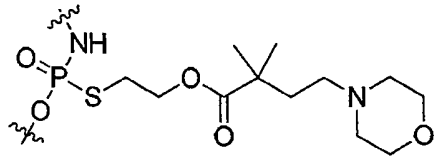
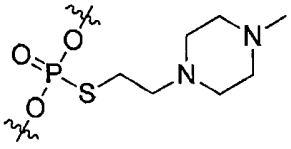
<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

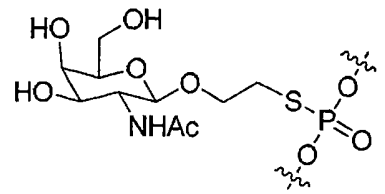
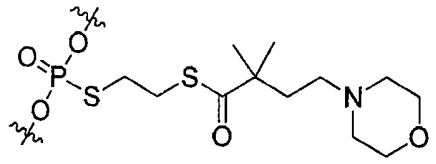
<400> 1323
gggtcagctg ccaatgctag 20

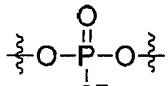
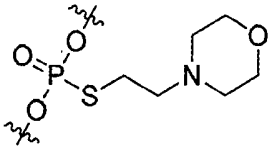
<210> 1324
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1324
gggtcagctg ccaatgctag 20

s8	
s9	
s10	
s11	
s12	
s13	
s14	
s15	
s16	

s17	
s18	

舉例而言，(*R*p, *S*p)-ATsCs1GA具有1)介於T與C之間的硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯()；及2)介於C與G之間具有  之結構的硫代磷酸三酯核苷酸間鍵聯。除非另外規定，否則寡核苷酸序列前面的*R*p/*S*p名稱自寡核苷酸序列之5'至3'依次描述核苷酸間鍵聯中對掌性鍵聯磷原子之組態。舉例而言，在(*R*p, *S*p)-ATsCs1GA中，介於T與C之間的「s」鍵聯中之磷具有*R*p組態且介於C與G之間的「s1」鍵聯中之磷具有*S*p組態。在一些實施例中，「全(*R*p)」或「全(*S*p)」分別用於表示寡核苷酸中之所有對掌性鍵聯磷原子皆具有相同*R*p或*S*p組態。舉例而言，全(*R*p)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC表示寡核苷酸中之所有對掌性鍵聯磷原子皆具有*R*p組態；全(*S*p)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC表示寡核苷酸中之所有對掌性鍵聯磷原子皆具有*S*p組態。

寡核苷酸類型：如本文所用之片語「寡核苷酸類型」用於定義具有特定鹼基序列、主鏈鍵聯模式(亦即，核苷酸間鍵聯類型之模式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、主鏈對掌性中心模式(亦即，鍵聯磷立體化學模式(*R*p/*S*p))及主鏈磷修飾模式(例如，式**I**中之「-XLR^1」基團之模式)的寡核苷酸。具有共同命名「類型」之寡核苷酸在結構上彼此相同。

熟習此項技術者應瞭解，本發明之合成方法在寡核苷酸股之合成期間提供一定程度之控制，使得寡核苷酸股之各核苷酸單元可提前設計及/或選擇以在鍵聯磷處具有特定立體化學及/或在鍵聯磷及/或特定鹼基及/或特定糖處具有特定修飾。在一些實施例中，提前設計及/或選擇寡核苷酸股以在鍵聯磷處具有特定立體中心組合。在一些實施例中，寡核苷酸股經設計及/或確定以在鍵聯磷處具有特定修飾組合。在一些實施例中，寡核苷酸股經設計及/或選擇以具有特定鹼基組合。在一些實施例中，寡核苷酸股經設計及/或選擇以具有以上結構特徵中之一或多者的特定組合。本發明提供包含複數個寡核苷酸分子或由其組成的組合物(例如，對掌性受控寡核苷酸組合物)。在一些實施例中，所有該等分子為相同類型的(亦即，在結構上彼此相同)。然而，在多個實施例中，所提供組合物包含複數個不同類型之寡核苷酸，通常在預定的相對量方面不同。

對掌性控制：如本文所用之「對掌性控制」係指控制寡核苷酸股內之每一個對掌性鍵聯磷之立體化學名稱的能力。片語「對掌性受控寡核苷酸」係指關於對掌性鍵聯磷以單一非對映異構形式存在的寡核苷酸。

對掌性受控寡核苷酸組合物：如本文所用之片語「對掌性受控寡核苷酸組合物」係指含有預定含量之個別寡核苷酸類型的寡核苷酸組合物。舉例而言，在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含一種寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含超過一種寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含複數種寡核苷酸類型之混合物。例示性對掌性受控寡核苷酸組合物在文本中另有描述。

對掌性純：如本文所用之片語「對掌性純」用於描述關於鍵聯磷，

所有寡核苷酸皆以單一非對映異構形式存在的對掌性受控寡核苷酸組合物。

對掌性均一：如本文所用之片語「對掌性均一」用於描述所有核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有相同立體化學的寡核苷酸分子或類型。舉例而言，核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有*R*p立體化學的寡核苷酸為對掌性均一的。同樣，核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有*S*p立體化學的寡核苷酸為對掌性均一的。

預定：預定意謂經過慎重的選擇，例如與隨機發生或達成相反。一般技術者在閱讀本說明書之後應瞭解，本發明提供新穎且出人意料的技術，其允許選擇特定寡核苷酸類型來製備所提供組合物及/或將其包括在所提供組合物中，且進一步允許控制製備經過準確選擇的特定類型，視情況按所選特定相對量製備，從而製備出所提供組合物。該等所提供組合物如本文所述「預定」。因為某個無法控制只刻意產生特定寡核苷酸類型之過程而導致偶然產生某些個別寡核苷酸類型，可能含有該等寡核苷酸類型之組合物則不為「預定」組合物。在一些實施例中，預定組合物為可有意地再製造(例如，經由重複控制製程)的組合物。

鍵聯磷：如本文所定義之片語「鍵聯磷」用於指示，所提及之特定磷原子為存在於核苷酸間鍵聯中之磷原子，該磷原子對應於核苷酸間鍵聯之磷酸二酯之磷原子，如天然產生之DNA及RNA中所發生。在一些實施例中，鍵聯磷原子係在經修飾之核苷酸間鍵聯中，其中磷酸二酯鍵聯之各氧原子視情況且獨立地經有機或無機部分置換。在一些實施例中，鍵聯磷原子為式**I**之P*。在一些實施例中，鍵聯磷原子具有對掌性。在一些實施例中，對掌性鍵聯磷原子為式**I**之P*。

P修飾：如本文所用之術語「P修飾」係指在鍵聯磷處除立體化學修飾以外的任何修飾。在一些實施例中，P修飾包含添加、取代或移除共價連接至鍵聯磷之側接部分。在一些實施例中，「P修飾」為-X-L-R^1，其中X、L及R^1各自獨立地如此處及下文所定義及描述。

嵌段體(blockmer)：如本文所用之術語「嵌段體」係指某種寡核苷酸股，其表徵各個別核苷酸單元之結構特徵模式的特徵在於，存在至少二個在核苷酸間磷鍵聯處共用共同結構特徵的連續核苷酸單元。共同結構特徵意謂在鍵聯磷處之共同立體化學或在鍵聯磷處之共同修飾。在一些實施例中，至少二個在核苷酸間磷鍵聯處共用共同結構特徵之連續核苷酸單元稱為「嵌段(block)」。

在一些實施例中，嵌段體為「立體嵌段體(stereoblockmer)」，例如至少二個在鍵聯磷處具有相同立體化學的連續核苷酸單元。該至少二個連續核苷酸單元形成「立體嵌段(stereoblock)」。舉例而言，(*S*p, *S*p)-ATsCs1GA為立體嵌段體，因為至少二個連續核苷酸單元Ts及Cs1在鍵聯磷處具有相同立體化學(均為*S*p)。在同一寡核苷酸(*S*p, *S*p)-ATsCs1GA中，TsCs1形成嵌段，且其為立體嵌段。

在一些實施例中，嵌段體為「P修飾嵌段體」，例如至少二個在鍵聯磷處具有相同修飾的連續核苷酸單元。該至少二個連續核苷酸單元形成「P修飾嵌段」。舉例而言，(*R*p, *S*p)-ATsCsGA為P修飾嵌段體，因為至少二個連續核苷酸單元Ts及Cs具有相同P修飾(亦即，均為硫代磷酸二酯)。在同一寡核苷酸(*R*p, *S*p)-ATsCsGA中，TsCs形成嵌段，且其為P修飾嵌段。

在一些實施例中，嵌段體為「鍵聯嵌段體」，例如至少二個在鍵聯磷

處具有相同立體化學及相同修飾的連續核苷酸單元。至少二個連續核苷酸單元形成「鍵聯嵌段(linkage block)」。舉例而言，(*R*p, *R*p)-ATsCsGA為鍵聯嵌段體，因為至少二個連續核苷酸單元Ts及Cs具有相同立體化學(均為*R*p)及P修飾(均為硫代磷酸酯)。在同一寡核苷酸(*R*p, *R*p)-ATsCsGA中，TsCs形成嵌段，且其為鍵聯嵌段。

在一些實施例中，嵌段體包含一或多個獨立地選自立體嵌段、P修飾嵌段及鍵聯嵌段的嵌段。在一些實施例中，嵌段體就一個嵌段而言為立體嵌段體，及/或就另一嵌段而言為P修飾嵌段體，及/或就又一嵌段而言為鍵聯嵌段體。舉例而言，(*R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p)-AAsTsCsGsAs1Ts1Cs1Gs1ATCG就立體嵌段AsTsCsGsAs1 (在鍵聯磷處皆為*R*p)或Ts1Cs1Gs1 (在鍵聯磷處皆為*S*p)而言為立體嵌段體，就P修飾嵌段AsTsCsGs (皆為s鍵聯)或As1Ts1Cs1Gs1 (皆為s1鍵聯)而言為P修飾嵌段體，或者就鍵聯嵌段AsTsCsGs (在鍵聯磷處皆為*R*p且皆為s鍵聯)或Ts1Cs1Gs1 (在鍵聯磷處皆為*S*p且皆為s1鍵聯)而言為鍵聯嵌段體。

交替體(altmer)：如本文所用之術語「交替體」係指某種寡核苷酸股，其表徵各個別核苷酸單元之結構特徵模式的特徵在於，該寡核苷酸股中沒有二個連續核苷酸單元在核苷酸間磷鍵聯處共用特定結構特徵。在一些實施例中，將交替體設計成使得其包含重複模式。在一些實施例中，將交替體設計成使得其不包含重複模式。

在一些實施例中，交替體為「立體交替體(stereoaltmer)」，例如沒有二個連續核苷酸單元在鍵聯磷處具有相同立體化學。例如(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC。

在一些實施例中，交替體為「P修飾交替體」，例如沒有二個連續核苷酸單元在鍵聯磷處具有相同修飾。舉例而言，全(*S*p)-CAs1GsT，其中各鍵聯磷之P修飾彼此不同。

在一些實施例中，交替體為「鍵聯交替體」，例如沒有二個連續核苷酸單元在鍵聯磷處具有相同立體化學或相同修飾。例如(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)-GsCs1CsTs1CsAs1GsTs1CsTs1GsCs1TsTs2CsGs3CsAs4CsC。

單聚體(unimer)：如本文所用之術語「單聚體」係指某種寡核苷酸股，其表徵各個別核苷酸單元之結構特徵模式為使得該股內之所有核苷酸單元在核苷酸間磷鍵聯處共用至少一個共同結構特徵。共同結構特徵意謂在鍵聯磷處之共同立體化學或在鍵聯磷處之共同修飾。

在一些實施例中，單聚體為「立體單聚體(stereounimer)」，例如所有核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有相同立體化學。例如全(*S*p)-CsAs1GsT，其中所有鍵聯皆具有*S*p磷。

在一些實施例中，單聚體為「P修飾單聚體」，例如所有核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有相同修飾。例如(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC，其中所有核苷酸間鍵聯皆為硫代磷酸二酯。

在一些實施例中，單聚體為「鍵聯單聚體」，例如所有核苷酸單元在鍵聯磷處皆具有相同立體化學及相同修飾。例如全(*S*p)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC，其中所有核苷酸間鍵聯皆為具有*S*p鍵聯磷之硫代磷酸二酯。

間隔體(gapmer)：如本文所用之術語「間隔體」係指某種寡核苷酸股，其特徵在於該寡核苷酸股之至少一個核苷酸間磷鍵聯為磷酸二酯鍵聯，諸如天然產生之DNA或RNA中所存在之彼等磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，寡核苷酸股中超過一個核苷酸間磷鍵聯為磷酸二酯鍵聯，諸如天然產生之DNA或RNA中所存在之彼等磷酸二酯鍵聯。例如全(*S*p)-CAs1GsT，其中C與A之間的核苷酸間鍵聯為磷酸二酯鍵聯。

跳過體(skipmer)：如本文所用之術語「跳過體」係指一種類型的間隔體，其中寡核苷酸股中每隔一個核苷酸間磷鍵聯為磷酸二酯鍵聯，諸如天然產生之DNA或RNA中所存在之彼等磷酸二酯鍵聯，且寡核苷酸股中每隔一個核苷酸間磷鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。例如全(*S*p)-AsTCs1GAs2TCs3G。

出於本發明之目的，根據元素週期表, CAS版, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第67版, 1986-87, 內封面鑑別化學元素。

本文關於本發明化合物及組合物所述的方法及結構亦適用於醫藥學上可接受之酸或鹼加成鹽以及此等化合物及組合物之所有立體異構形式。

【圖式簡單說明】

圖1. 圖1顯示寡核苷酸在自人類DMD患者獲得的攜帶Δ48-50缺失的纖維母細胞(含del48-50之DMD細胞)中誘導外顯子51跳過的相對活性。將結果針對無規體WV-942標準化。所用Taqman分析特異性地偵測跳過外顯子51之DMD轉錄物。

圖2. 圖2顯示寡核苷酸在自人類DMD患者獲得的攜帶Δ48-50缺失之纖維母細胞中誘導外顯子51跳過的相對活性。將結果針對未經處理之對照標準化。所用Taqman分析特異性地偵測跳過外顯子51之DMD轉錄物。

圖3. 圖3A-F顯示肌肉分化標誌物相對於未經處理之對照在分化的人類DMD纖維母細胞中在存在或不存在寡核苷酸處理之情況下的表現。使用對DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1及RYR1具有特異性的Taqman分析。

圖4. C3a補體活化之例示性時程。寡核苷酸濃度：330 μg/mL；37℃。

圖5. Bb補體活化之例示性時程。寡核苷酸濃度：330 μg/mL；37℃。

圖6. 例示性白蛋白結合。

圖7A及圖7B. 各種寡核苷酸之序列及化學性質：WV395及WV884至WV897。後綴.01及.02表示批號。此等包括立體純(對掌性純)寡核苷酸或寡核苷酸組合物，包括2'-OMe修飾。

圖8A及圖8B. 各種寡核苷酸誘導跳過人類肌縮蛋白之外顯子51的能力。8B為資料之彙編，包括三個或更多個複製。對照：WV-942、WV-1714及未經處理；濃度：10 μM；持續時間：4天，於分化培養基中；處理為自主的(gymnotic)(無轉染試劑)；細胞：Del 48-50 [來自具有(肌縮蛋白缺失外顯子48-50)之患者的初級人類肌母細胞，DL 589.2(肌縮蛋白缺失外顯子51-55)]。

圖9A及圖9B. 各種寡核苷酸之翼上之PS (硫代磷酸酯)及2'-F之組合物，該等寡核苷酸包括WV-2095至WV-2109。WV-2106至WV-2109為半聚體。

圖10A及圖10B. 各種寡核苷酸誘導跳過肌縮蛋白之外顯子51的能力。圖10B顯示關於WV-1714之額外資料。WV-1683為此實驗中之陰性

對照，靶向小鼠外顯子23。

圖11A及圖11B. 各種寡核苷酸之序列及化學性質：WV-1108及WV-2381至WV-2395。此等寡核苷酸在翼中具有PS (硫代磷酸酯)且在核心中具有PO (磷酸二酯)。

圖12. 各種寡核苷酸誘導跳過肌縮蛋白之外顯子51的能力。對照：WV-942 (屈沙培森(Drisapersen)，立體無規)且未經處理；濃度：10 μM；持續時間：4天，於分化培養基中；細胞：Del 48-50；處理為自主的(無轉染試劑)。

圖13A及圖13B. 各種寡核苷酸之序列及化學性質：WV-2366至WV-2370。此等寡核苷酸在翼中具有呈Sp構形之硫代磷酸酯且在核心中具有PO (磷酸二酯)。

圖14. 各種寡核苷酸誘導跳過肌縮蛋白之外顯子51的能力。對照：WV-942且未經處理；濃度：10 μM；持續時間：4天，於分化培養基中；細胞：Del 48-50；處理為自主的(無轉染試劑)。

圖15. 各種寡核苷酸之序列及化學性質，該等寡核苷酸為20-mer或25-mer，包括WV-2313至WV-2320，及WV-2223至WV-2230。

圖16. 各種寡核苷酸之序列之位置，該等寡核苷酸為20-mer或25-mer，包括WV-2313至WV-2320，及WV-2223至WV-2230，相對於人類(H)及小鼠(M)肌縮蛋白序列而言。

圖17. 各種寡核苷酸誘導跳過肌縮蛋白之外顯子51的能力。對照：WV-942且未經處理；濃度：10 μM；持續時間：4天，於分化培養基中；細胞：Del 48-50；處理為自主的(無轉染試劑)。

圖18. 藉由活性化合物寡核苷酸WV-942介導之外顯子跳過，該活性

化合物經由自主傳遞(不結合至脂質)或結合至脂質(表5中所列)傳遞。

圖19. 與經由自主傳遞(不結合至脂質)或結合至脂質傳遞的寡核苷酸WV-942傳遞至腓腸肌、心臟及四頭肌肌肉組織相關的活體內藥物動力學(PK)資料。測試物品列於表4中。自左至右：WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586及WV-2587。

圖20. 與經由自主傳遞(不結合至脂質)或結合至脂質傳遞之WV-942傳遞至腓腸肌、心臟及四頭肌及隔膜肌肉組織相關的活體內藥物動力學(PK)資料。自左至右：WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586及WV-2587。

圖21. 脂質結合物在不同組織(四頭肌及隔膜)中之標準曲線。

圖22. 脂質結合物在不同組織(心臟及腓腸肌)中之標準曲線。

圖23. 用於結合至活性化合物之脂質及連接基團之例示性結構。縮寫Oligo：例示性寡核苷酸。

圖24. 圖24顯示含2'-F翼及PO或Rp核心之立體純寡核苷酸在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的效率，與WV-942 (屈沙培森)進行對比。處理為10 μM，自主處理。

圖25. 圖25顯示立體純寡核苷酸在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的效率，與WV-942進行對比。呈現關於兩個不同劑量3 μM及10 μM之資料。左下方為含2'-F及2'-OMe修飾之不同模式的立體無規體。右下方為立體純寡核苷酸。

圖26. 圖26顯示各種寡核苷酸之效率；顯示相比於WV-942之倍數改變。呈現關於兩個不同劑量3 μM及10 μM之資料。

圖27A至圖27O. 圖27A至圖27O顯示以下寡核苷酸之液相層析及質譜

資　料　：WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528及WV2530。後綴(01)、(02)、.01及.02表示批號。

圖28. 圖28顯示某些所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942進行對比。呈現關於三個不同劑量1 μM、3 μM及10 μM之資料。跳過效率一般隨濃度增加而增加。處理為自主的(無轉染試劑)。

圖29. 圖29顯示某些所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942進行對比。呈現關於自0.3 μM至30 μM之不同劑量的資料。跳過效率一般隨濃度增加而增加。WV-3545 (WV-3473藉由PO及C6胺基連接基團結合至硬脂酸)及WV-3546 (WV-3473藉由PO及C6胺基連接基團結合至喇叭藻酸)均含有寡核苷酸-脂質結合物，展現較高效率。處理為自主的(無轉染試劑)。實驗重複進行三次，且示出平均資料。

圖30. 圖30顯示，若干例示性所提供之寡核苷酸在測試條件下不具有hTLR9促效活性。實驗重複進行三次，且示出平均資料。

圖31. 圖31顯示，各種所提供之寡核苷酸可抵消寡核苷酸ODN2006之hTLR9促效活性(且拮抗hTLR9)。如所展現的，脂質(例如，硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))與寡核苷酸(例如，WV-3473 (WV-3545及WV-3546))之結合物顯著提高了hTLR9拮抗活性。促效性寡核苷酸ODN2006之濃度保持恆定在0.3 μM。按以下遞減濃度測試各寡核苷酸：5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15及0.075 μM (自左至右)。處理為自主的(無轉染試劑)。實驗重複進行三次，且示出平均資料。

圖32. 圖32顯示，各種寡核苷酸可抵消寡核苷酸ODN2006之hTLR9促效活性(且拮抗hTLR9)。如所展現的，脂質(例如，硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))與寡核苷酸(例如，WV-3473 (WV-3545及WV-3546))之結合物顯著提高了hTLR9拮抗活性。neg：陰性對照(僅緩衝液)。ODN2006c：促效劑對照，其中CpG序列經GpC置換。PMO：伊特普森(Eteplirsen)。促效性寡核苷酸ODN2006之濃度保持恆定在0.3 μM。按以下遞減濃度測試各寡核苷酸：5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15及0.075 μM (自左至右)。處理為自主的(無轉染試劑)。實驗重複進行三次，且示出平均資料。

圖33. 圖33顯示某些所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942及PMO (伊特普森)進行對比。跳過效率一般隨濃度增加而增加。呈現關於自0.1 μM至10 μM之不同劑量的資料。使用DMD del48-50細胞。處理為自主的(無轉染試劑)。

圖34. 圖34顯示某些所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942及PMO (伊特普森)進行對比。跳過效率一般隨濃度增加而增加。呈現關於三個不同劑量1 μM、3 μM及10 μM之資料。使用DMD del48-50細胞。處理為自主的(無轉染試劑)。neg：陰性對照。

圖35. 圖35顯示某些所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率。跳過效率一般隨濃度增加而增加。呈現關於四個不同劑量1 μM、3 μM、10 μM及10 μM之資料。使用DMD del48-50細胞。處理為自主的(無轉染試劑)。

圖36. 圖36顯示某些所提供之寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942進行對比。呈現關於劑量10 μM之資料。處理為自主的(無轉染試劑)。使用DMD del48-50細胞。

圖37. 圖37顯示某些所提供之寡核苷酸組合物在跳過人類肌縮蛋白之外顯子51方面的例示性跳過效率，與WV-942進行對比。呈現關於兩個劑量3 μM (右行)及10 μM (左行)之資料。處理為自主的(無轉染試劑)。在測試條件下，脂質結合提高了跳過效率。

圖38A至圖38D. 圖38A至圖38D顯示寡核苷酸在以下各種肌肉組織中之例示性分佈：腓腸肌(圖38A)；三頭肌(圖38B)；心臟(圖38C)；及隔膜(圖38D)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年10月9日申請之美國臨時申請案第62/239,839號、2016年5月4日申請之美國臨時申請案第62/331,961號及2016年5月4日申請之美國臨時申請案第62/331,966號的優先權，該等申請案中之每一者的全部內容以引用的方式併入本文中。

合成寡核苷酸提供適用於各種應用之分子工具。舉例而言，寡核苷酸適用於治療、診斷、研究及新穎奈米材料應用。天然產生之核酸(例如，未經修飾之DNA或RNA)之使用受到限制，例如由於其對核酸內切酶及核酸外切酶之易感性而受到限制。因此，已研發出各種合成對應物來避開此等缺點。此等合成對應物包括含有化學修飾之合成寡核苷酸，該化學修飾例如鹼基修飾、糖修飾、主鏈修飾等，其尤其使得此等分子不太容易降解且改良了寡核苷酸之其他特性。化學修飾亦可導致某些不合需要之影

響，諸如毒性增加等。自結構觀點來看，核苷酸間磷酸酯鍵聯修飾引入對掌性，且寡核苷酸之某些特性會受到形成寡核苷酸主鏈之磷原子之組態的影響。舉例而言，活體外研究已顯示，反義核苷酸之諸如結合親和力、與互補RNA之序列特異性結合、對核酸酶之穩定性等特性尤其受到主鏈對掌性(例如，磷原子之組態)的影響。

本發明尤其認識到，寡核苷酸之結構要素，諸如鹼基序列、化學修飾(例如，糖、鹼基及/或核苷酸間鍵聯之修飾、及其模式)、及/或立體化學(例如，主鏈對掌性中心(對掌性核苷酸間鍵聯)之立體化學及/或其模式)會對例如活性、毒性(例如如可藉由蛋白質結合特徵介導)、穩定性、剪接改變能力等特性造成巨大影響。在一些實施例中，可藉由使化學修飾(鹼基、糖及/或核苷酸間鍵聯之修飾)及/或立體化學(主鏈對掌性中心模式)最佳化來調整寡核苷酸特性。

在一些實施例中，本發明證明，包含具有受控結構要素(例如受控化學修飾及/或受控主鏈立體化學模式)之寡核苷酸的寡核苷酸組合物提供出人意料的特性，包括(但不限於)本文所述之彼等特性。在一些實施例中，所提供之包含具有化學修飾(例如，鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾等)之寡核苷酸的組合物具有改良特性，諸如改良的剪接改變能力、較低毒性或改良的蛋白質結合概況及/或改良的傳遞等。特定言之，在一些實施例中，本發明提供用於改變轉錄物之剪接的組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供用於改良轉錄物之剪接的組合物及方法。在一些實施例中，藉由所提供之組合物及方法改變之轉錄物剪接包括產生具有合乎需要的及/或改良的生物功能的產物，及/或阻斷不合需要之產物的基因表現，例如藉由修飾剪接產物以使得可抑制或移除不合需要之生物功能。

在一些實施例中，轉錄物為前體mRNA。在一些實施例中，剪接產物為成熟RNA。在一些實施例中，剪接產物為mRNA。在一些實施例中，改變包含跳過一或多個外顯子。在一些實施例中，轉錄物之剪接得到改良，因為相比於不存在外顯子跳過，外顯子跳過增加了有利活性改良的mRNA及蛋白質之含量。在一些實施例中，跳過導致框移之外顯子。在一些實施例中，跳過包含不當突變之外顯子。在一些實施例中，跳過包含提前終止密碼子之外顯子。不當突變可為導致蛋白質序列改變之突變；其亦可為靜止突變。在一些實施例中，跳過包含不當SNP之外顯子。

在一些實施例中，轉錄物之剪接得到改良，因為相比於不存在外顯子跳過，外顯子跳過減少了具有不當活性之mRNA及蛋白質的含量。在一些實施例中，目標為經由外顯子跳過阻斷基因表現，藉由跳過一或多個外顯子可形成提前終止密碼子及/或框移突變。

藉由跳過一個或兩個側接缺失之外顯子、藉由跳過含有無意義突變之同框外顯子或藉由跳過複製之外顯子來達成閱讀框架校正。

在一些實施例中，本發明提供用於藉由改變剪接(例如外顯子跳過)來減少某些不當重複序列，諸如CAG重複序列之組合物及方法(參見例如Evers等人, Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide, PLoS One. 2011;6(9):e24308. doi: 10.1371/journal.pone.0024308；Mulders等人, Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009年8月18日;106(33):13915-20等)。例示性目標包括(但不限於) HTT、ATXN3、DMPK、CNBP、AR、C9ORF72 (家族性額顳葉型癡呆及肌肉萎縮性側索硬化之目標)及以下所列之彼等目標：

疾病	序列	位置	擴展起點之親代	重複次數(正常)	重複次數(突變前)	重複次數(疾病)	體細胞不穩定性
含編碼TNR之疾病							
DRPLA	CAG	*ATN1* (外顯子5)	P	6-35	35-48	49-88	是
HD	CAG	*HTT* (外顯子1)	P	6-29	29-37	38-180	是
OPMD	GCN	*PABPN1* (外顯子1)	P及M	10	12-17	>11	在所測試之組織(下視丘)中未發現
SCA1	CAG	*ATXN1* (外顯子8)	P	6-39	40	41-83	是
SCA2	CAG	*ATXN2* (外顯子1)	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3 (馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease))	CAG	*ATXN3* (外顯子8)	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	*CACNA1A*(外顯子47)	P	<18	19	20-33	未發現
SCA7	CAG	*ATXN7* (外顯子3)	P	4-17	28-33	>36至>460	是
SCA17	CAG	*TBP* (外顯子3)	P > M	25-42	43-48	45-66	是
SMBA	CAG	*AR* (外顯子1)	P	13-31	32-39	40	未發現
含非編碼TNR之疾病							
DM1	CTG	*DMPK* (3' UTR)	M	5-37	37-50	<50	是
DM2	CCTG	*CNBP* (內含子1)	不確定	<30	31-74	75-11,000	是
FRAX-E	GCC	*AFF2* (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN* (內含子1)	隱性	5-30	31-100	70-1,000	是
FXS	CGG	*FMR1* (5' UTR)	M	6-50	55-200	200-4,000	是
HDL2	CTG	*JPH3* (外顯子2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	*ATXN8OS* (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	*ATXN10*(內含子9)	M及P (M有較小變化)	10-29	29-400	400-4,500	是
SCA12	CAG	*PPP2R2B* (5' UTR)	M及P (P更不穩定)	7-28	28-66	66-78	未發現

AFF2：AF4/FMR2家族成員2；*AR*：雄激素受體；*ATN1*：atrophin 1；ATXN：ataxin；*ATXN8OS*：ATXN8相反股(非蛋白質編碼)；*CACNA1A*：鈣通道，電壓相關性，P/Q類型，α1A次單元；*CNBP*：CCHC型鋅指核酸結合蛋白；DM：肌強直性營養不良；*DMPK*：肌強直性營養不良蛋白激酶；DRPLA：齒狀核紅核蒼白球丘腦下部萎縮(dentatorubral-pallidoluysian atrophy)；*FMR1*：X脆折智力遲鈍1；FRAX-E：與FRAXE相關的X性聯智力遲鈍；FRDA：弗雷德里希共濟失調(Friedreich's ataxia)；*FXN*：共濟蛋白(frataxin)；FXS：X脆折症候群；FXTAS：X脆折相關的顫抖/共濟失調症候群；HD：亨廷頓氏病(Huntington's disease)；HDL2：2型類亨廷頓氏病；*HTT*：亨廷頓蛋白(huntingtin)；*JPH3*：junctophilin 3；M：母本；OPMD：眼咽型肌肉萎縮症；P：父本；*PABPN1*：聚(A)結合蛋白核1；*PPP2R2B*：蛋白磷酸酶2調節次單元B；SCA：脊髓小腦失調；SMBA：脊髓性肌肉延髓萎縮；*TBP*：TATA盒結合蛋白；TNR：三核苷酸重複。

在一些實施例中，所提供組合物中之所提供寡核苷酸，例如第一複數個寡核苷酸，包含鹼基修飾、糖修飾及/或核苷酸間鍵聯修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含鹼基修飾及糖修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含鹼基修飾及核苷酸間鍵聯修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含糖修飾及核苷酸間修飾。在一些實施例中，所提供組合物包含鹼基修飾、糖修飾及核苷酸間鍵聯修飾。例示性化學修飾諸如鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾等，為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於)本發明中所述的彼等化學修飾。在一些實施例中，經修飾之鹼基為經取代之A、T、C、G或U。在一些實施例中，糖修飾為2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2-F修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1，其中R^1為視情況經取代之烷基。在一些實施例中，2'修飾為2'-OMe。在一些實施例中，2'修飾為2'-MOE。在一些實施例中，經修飾之糖部分為橋連雙環或多環。在一些實施例中，經修飾之糖部分為具有5-20個環原子之橋連雙環或多環，其中一或多個環原子視情況且獨立地為雜原子。例示性環結構為此項技術中廣泛已知的，諸如BNA、LNA等中所存在之彼等環結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，包含經修飾之核苷酸間鍵聯及天然磷酸酯鍵聯之寡核苷酸及其組合物提供改良特性，例如活性及毒性等。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。本發明尤其認識到，立體無規寡核苷酸製劑含有複數個彼此不同的獨特化學實體，例如在寡核苷酸鏈內之個別主鏈對

掌性中心之立體化學結構方面不同。在不控制主鏈對掌性中心之立體化學的情況下，立體無規寡核苷酸製劑提供不受控組合物，其包含不確定含量之寡核苷酸立體異構體。即使此等立體異構體可具有相同鹼基序列，但至少歸因於其不同的主鏈立體化學，所以其仍為不同的化學實體，且如本文所展現，其可具有不同特性，例如活性、毒性等。本發明尤其提供新穎組合物，其為或含有感興趣寡核苷酸之特定立體異構體。在一些實施例中，特定立體異構體可例如由其鹼基序列、其長度、其主鏈鍵聯模式及其主鏈對掌性中心模式定義。如此項技術中所瞭解，在一些實施例中，鹼基序列可指寡核苷酸中之核苷殘基(例如，糖及/或鹼基組分，相對於標準天然產生之核苷酸而言，諸如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥苷、胸腺嘧啶及尿嘧啶)之一致性及/或修飾狀態及/或可指該等殘基之雜交特徵(亦即，與特定互補殘基雜交之能力)。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸包含在例如翼區之糖修飾，例如2'修飾。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸包含無糖修飾之中間區域，例如核心區。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含預定含量之個別寡核苷酸類型之寡核苷酸，該等寡核苷酸在化學上相同，例如其具有相同鹼基序列、相同核苷修飾模式(若存在，則為針對糖及鹼基部分之修飾)、相同主鏈對掌性中心模式及相同主鏈磷修飾模式。本發明尤其證明，特定寡核苷酸之個別立體異構體可顯示彼此不同的穩定性及/或活性(例如，功能及/或毒性特性)。在一些實施例中，經由在寡核苷酸內包含及/或定位特定對掌性結構達成之特性改良可類似於或甚至優於經由使用特定主鏈鍵聯、殘基修飾等(例如，經由使用某些類型之經修飾之磷酸酯[例如硫代磷酸酯、經取代之硫代磷酸酯等]、糖修飾[例如2'修飾等]及/或鹼基修飾[例如甲基化等])達成之彼等

特性改良。本發明尤其認識到，在一些實施例中，寡核苷酸之特性(例如，活性、毒性等)可藉由最佳化其主鏈對掌性中心模式，視情況與寡核苷酸之一或多個其他特徵(例如，鍵聯模式、核苷修飾模式等)之調整/最佳化組合來調整。如本發明中之各種實例所例示，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物可展現改良特性，諸如較低毒性、改良的蛋白質結合概況、改良的傳遞等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸含有增加含量之一或多種同位素。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸經例如一或多種元素(例如氫、碳、氮等)之一或多種同位素標記。在一些實施例中，所提供組合物中之所提供寡核苷酸，例如第一複數個寡核苷酸，包含鹼基修飾、糖修飾及/或核苷酸間鍵聯修飾，其中該等寡核苷酸含有增濃含量之氘。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸在一或多個位置經氘標記(用-^{2}H置換-^{1}H)。在一些實施例中，寡核苷酸或結合至寡核苷酸之任何部分(例如，靶向部分、脂質等)之一或多個^{1}H經^{2}H取代。該等寡核苷酸可用於本文中所述之任何組合物或方法中。

在一些實施例中，寡核苷酸特性可藉由最佳化立體化學(主鏈對掌性中心模式)及化學修飾(鹼基、糖及/或核苷酸間鍵聯之修飾)來調整。本發明尤其證明，立體化學可進一步改良包含化學修飾之寡核苷酸之特性。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸包含核苷修飾、對掌性核苷酸間鍵聯及天然磷酸酯鍵聯。舉例而言，WV-1092 (mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC)在其5'及3'翼區中包含2'-OMe修飾、磷酸酯及硫代磷酸酯鍵聯，且在其核心區中包含硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸組合物，其出乎意料地大大改良寡核苷酸之特性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供出乎意料地低的毒性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供出乎意料地改良的蛋白質結合概況。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供出乎意料地增強的傳遞。在一些實施例中，某些特性改良，諸如較低毒性、改良的蛋白質結合概況及/或增強的傳遞等，係在不犧牲其他特性(例如活性、特異性等)的情況下達成的。在一些實施例中，所提供組合物提供較低毒性、改良的蛋白質結合概況及/或增強的傳遞，以及改良的活性、穩定性及/或特異性(例如，目標特異性、裂解位點特異性等)。例示性改良活性(例如，增強的裂解速率、增加的目標特異性、裂解位點特異性等)包括(但不限於)WO/2014/012081及WO/2015/107425中所述之彼等改良活性。

在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供增加的穩定性。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地增加的活性。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供增加的穩定性及活性。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地低的毒性。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地低的免疫反應。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地低的補體活化。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地低的經由替代路徑之補體活化。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地改良的蛋白質結合概況。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地增加的與某些蛋白質之結合。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式提供出乎意料地增強的傳遞。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*S*p)m(*R*p)n、

(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，其中m > 2。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，其中n為1，t >1，且m > 2。在一些實施例中，m > 3。在一些實施例中，m > 4。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含一或多個非對掌性天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明認識到，諸如核苷及核苷酸間鍵聯之修飾的化學修飾可提供增強的特性。在一些實施例中，本發明證明，化學修飾與立體化學之組合可提供出人意料的、大大改良的特性(例如，生物活性、選擇性等)。在一些實施例中，諸如糖、鹼基及/或核苷酸間鍵聯之修飾的化學組合與例如(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之立體化學模式組合，得到具有出乎意料地增強的特性的寡核苷酸及其組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控的，且包含一或多個糖部分、一或多個天然磷酸酯鍵聯、一或多個硫代磷酸酯鍵聯之2'修飾與立體化學模式(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m的組合，其中m > 2。在一些實施例中，n為1，t >1，且m > 2。在一些實施例中，m > 3。在一些實施例中，m > 4。

在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m、(*S*p)t(*R*p)n、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m、(*S*p)t(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m、(*S*p)t(*R*p)n、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，且寡核苷酸包含一或多個如本文所述之2'修飾。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為

(*R*p)n(*S*p)m、(*S*p)t(*R*p)n、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，且寡核苷酸包含一或多個如本文所述之2'-F修飾。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m、(*S*p)t(*R*p)n、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，且寡核苷酸包含一或多個如本文所述之2'-OR修飾。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*S*p)t(*R*p)n。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*S*p)t(*S*p)m，視情況在具有(*S*p)t之區段與具有(*S*p)m之區段之間具有n個非對掌性磷酸二酯核苷酸間鍵聯及/或立體無規(非對掌性受控)對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，在兩者之間存在n個非對掌性磷酸二酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，在兩者之間存在n個立體無規對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心模式包含或為(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於1。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於2。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於2。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於3。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於4。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於5。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於6。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於7。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於8。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於9。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於10。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於11。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於12。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於13。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於

14。在一些實施例中，t及m各自獨立地大於15。在一些實施例中，t大於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，t大於1。在一些實施例中，t大於2。在一些實施例中，t大於2。在一些實施例中，t大於3。在一些實施例中，t大於4。在一些實施例中，t大於5。在一些實施例中，t大於6。在一些實施例中，t大於7。在一些實施例中，t大於8。在一些實施例中，t大於9。在一些實施例中，t大於10。在一些實施例中，t大於11。在一些實施例中，t大於12。在一些實施例中，t大於13。在一些實施例中，t大於14。在一些實施例中，t大於15。在一些實施例中，t為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，t為1。在一些實施例中，t為2。在一些實施例中，t為2。在一些實施例中，t為3。在一些實施例中，t為4。在一些實施例中，t為5。在一些實施例中，t為6。在一些實施例中，t為7。在一些實施例中，t為8。在一些實施例中，t為9。在一些實施例中，t為10。在一些實施例中，t為11。在一些實施例中，t為12。在一些實施例中，t為13。在一些實施例中，t為14。在一些實施例中，t為15。在一些實施例中，m大於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，m大於1。在一些實施例中，m大於2。在一些實施例中，m大於2。在一些實施例中，m大於3。在一些實施例中，m大於4。在一些實施例中，m大於5。在一些實施例中，m大於6。在一些實施例中，m大於7。在一些實施例中，m大於8。在一些實施例中，m大於9。在一些實施例中，m大於10。在一些實施例中，m大於11。在一些實施例中，m大於12。在一些實施例中，m大於13。在一些實施例中，m大於14。在一些實

施例中，m大於15。在一些實施例中，m為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。在一些實施例中，m為4。在一些實施例中，m為5。在一些實施例中，m為6。在一些實施例中，m為7。在一些實施例中，m為8。在一些實施例中，m為9。在一些實施例中，m為10。在一些實施例中，m為11。在一些實施例中，m為12。在一些實施例中，m為13。在一些實施例中，m為14。在一些實施例中，m為15。在一些實施例中，t=m。在一些實施例中，n大於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，n大於1。在一些實施例中，n大於2。在一些實施例中，n大於2。在一些實施例中，n大於3。在一些實施例中，n大於4。在一些實施例中，n大於5。在一些實施例中，n大於6。在一些實施例中，n大於7。在一些實施例中，n大於8。在一些實施例中，n大於9。在一些實施例中，n大於10。在一些實施例中，n大於11。在一些實施例中，n大於12。在一些實施例中，n大於13。在一些實施例中，n大於14。在一些實施例中，n大於15。在一些實施例中，n為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。在一些實施例中，n為6。在一些實施例中，n為7。在一些實施例中，n為8。在一些實施例中，n為9。在一些實施例中，n為10。在一些實施例中，n為11。在一些實施例中，n為12。在一些實施例中，n為13。在一些實施例中，n為14。在一些實施例中，n為15。

在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式包含SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSO、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SOSOOSOOSO、SSOSOOSOOSOS、SSSOSOOSOOSOS、SSSSOSOOSOOSOSS、SSSSSOSOOSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSSOOSSS、OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS及/或OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O為非對掌性核苷酸間鍵聯且S為*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，非對掌性中心為磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，呈*Sp*組態之對掌性中心為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，共同主鏈對掌性中心模式係選

自　　：SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SSSSSSSSSOSSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSO、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SOSOOSOOSO、SSOSOOSOOSOS、SSSOSOOSOOSOS、SSSSOSOOSOOSOSS、SSSSSOSOOSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSSOOSSS、OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS及OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O為非對掌性核苷酸間鍵聯且S為*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，非對掌性中心為磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，呈*Sp*組態之對掌性中心為硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸之5'端區(例如5'翼)包含立體化學

模式S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSS。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS。在一些實施例中，各S表示*S*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之5'端區(例如5'翼)包含立體化學模式S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個(5'端)核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS，其中第一個S表示第一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS，其中第一個S表示第一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS，其中第一個S表示第一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSS，其中第一個S表示第一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中第一個S表示第一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各S表示*S*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含-F。在一些實施例中，5'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含-F。在一些實施例中，5'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含糖修飾。在一些實施例中，5'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含糖修飾。在一些實施例中，各2'修飾為相同的。在一些實施例中，糖修飾為2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-F。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之3'端區(例如3'翼)包含立體化學模式S、SS、SSS、

SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSS。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSS。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSS。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSSS。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS。在一些實施例中，各S表示*Sp*硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之3'端區(例如3'翼)包含立體化學模式S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS，其中最後一個S表示所提供寡核苷酸之最後一個(3'端)核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSS，其中最後一個S表示最後一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSS，其中最後一個S表示最後一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSS，其中最後一個S表示最後一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSSS，其中最後一個S表示最後一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中最後一個S表示最後一個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各S表示*Sp*硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區中之一或多個包含*Sp*核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含-F。在一些實施例中，3'端區中之各包含*Sp*核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含-F。在一些實施例中，3'端區中之一或多個包含*Sp*核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含糖修飾。在一些實施例中，3'端區中之各包含*Sp*核苷酸間鍵聯之核苷酸單元獨立地包含糖修飾。在一些實施例中，各2'修飾為相同的。在一些實施例中，糖修飾為2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'端區(例如5'翼)及3'端區(例如3'端

翼)，如本文所述。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸

間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'

端區包含立體化學模式SSSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中5'或3'端區中之一或多個包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含-F。在一些實施例中，5'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中第一個S表示所提供寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯，3'端區包含立體化學模式SSSSSSS，其中5'或3'端區中之各包含*S*p核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含2'-F糖修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸在5'端區與3'端區之間進一步包含中間區，例如核心區，其包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸在5'端區與3'端區之間進一步包含中間區，例如核心區，其包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，中間區包含一或多個糖部分，其中各糖部分獨立地包含2'-OR^1修飾。在一些實施例中，中間區包含一或多個不含2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，中間區包含一或多個*S*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，中間區包含一或多個*S*p核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，中間區包含一或多個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，中間區包含一或多個

*R*p核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，中間區包含一或多個*R*p核苷酸間鍵聯及一或多個*S*p核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個在5'端區(例如5'翼)中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個在5'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個在5'端區中

包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個在5'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之第一核苷酸單元為寡核苷酸之第一

核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個在3'端區(例如3'翼)中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個包含3'翼之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含兩個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個在3'端區中包含-F之核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之

寡核苷酸包含十個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個在3'端區中包含-F之連續核苷酸單元，其中連續核苷酸單元之最後一個核苷酸單元為寡核苷酸之最後一個核苷酸單元。在一些實施例中，包含-F之核苷酸單元包含含-F之

糖部分。在一些實施例中，各包含-F之核苷酸單元包含含-F之糖部分。在一些實施例中，包含-F之核苷酸單元包含經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，各包含-F之核苷酸單元包含經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含如本文所述之5'端及3'端區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個對掌性經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個對掌性受控的對掌性經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸可結合至轉錄物，且改變轉錄物之剪接模式。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸提供外顯子之外顯子跳過，在一或多個適合條件下，其效率大於類似寡核苷酸，例如如圖35、36、37、38等中所述。在一些實施例中，在一或多個適合條件下，所提供之跳過效率比類似寡核苷酸之跳過效率高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%，或為類似寡核苷酸之跳過效率的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50倍或更多倍，例如如圖35、36、37、38等中所述。

在一些實施例中，本發明證明，2'-F修飾尤其可改良外顯子跳過效

率。在一些實施例中，本發明證明，在5'及3'端之*S*p核苷酸間鍵聯尤其可改良寡核苷酸穩定性。在一些實施例中，本發明證明，天然磷酸酯鍵聯及/或*R*p核苷酸間鍵聯尤其可改良寡核苷酸自系統之移除。如一般熟習此項技術者所瞭解，可採用此項技術中已知之各種分析來評定根據本發明之該等特性。

在一些實施例中，複數個寡核苷酸之共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列或由其組成，且複數個寡核苷酸具有包含以下之共同主鏈對掌性中心模式：SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SSSSSSSSSOSSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSO、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SOSOOSOOSO、SSOSOOSOOSOS、SSSOSOOSOOSOS、SSSSOSOOSOOSOSS、SSSSSOSOOSOOSOSSS、SSSSSSOSOOSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSSOOSSS、

OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS及/或OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O為非對掌性核苷酸間鍵聯且S為*S*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，複數個寡核苷酸共用包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列或UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之15個相鄰鹼基或由其組成的共同鹼基序列，具有40個鹼基或更短的長度，具有包含SSSS之共同主鏈對掌性中心模式，其中S為呈*S*p組態之硫代磷酸酯鍵聯，且進一步包含以下中之一或多者：呈*R*p組態之硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些實施例中，複數個寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列或UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之15個相鄰鹼基或由其組成的寡核苷酸共同鹼基序列，具有40個鹼基或更短的長度，具有包含SSSS之序列的共同主鏈對掌性中心模式，其中S為呈*S*p組態之硫代磷酸酯，且進一步包含以下中之一或多者：呈*R*p組態之硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些實施例中，複數個寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列或UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之15個相鄰鹼基或由其組成的寡核苷酸共同鹼基序列，具有40個鹼基或更短的長度，具有包含4個呈*S*p組態之硫代磷酸酯的共同主鏈對掌性中心模式，其中4個呈*S*p組態之硫代磷酸酯可相鄰或不相鄰，且進一步包含以下中之一或多者：呈Rp組態之硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些實施例中，複數個寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列或

UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之15個相鄰鹼基或由其組成的寡核苷酸共同鹼基序列，具有40個鹼基或更短的長度，具有包含5個呈*S*p組態之硫代磷酸酯的共同主鏈對掌性中心模式，其中5個呈*S*p組態之硫代磷酸酯可相鄰或不相鄰，且進一步包含以下中之兩者或更多者：呈Rp組態之硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含4個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含6個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含7個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含8個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含9個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，經修飾之糖部分包含2'修飾。在一些實施例中，經修飾之糖部分包含2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OMe。在一些實施例中，2'修飾為2'-MOE。在一些實施例中，2'修飾為LNA糖修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'修飾。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中至少一個為2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基，且其中至少一個為2'-OR^1。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中至少一個為2'-F，且至少一個為2'-OR^1。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基，且其中至少一個為2'-F，且至少一個為2'-OR^1。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中45%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中50%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中55%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中60%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中65%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中70%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中75%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中80%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中85%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中90%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中95%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之各糖部分經修飾。在一些實施例中，經修飾之糖部分包含2'修飾。在一些實施例中，經修飾之糖部分包含2'修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OMe。在一些實施例中，2'修飾為2'-MOE。在一些實施例中，2'修飾為LNA糖修飾。在一些實施例中，2'修飾為2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'修飾。在一些實施例中，各糖修飾獨

立地為2'-OR^1或2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中至少一個為2'-F。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基，且其中至少一個為2'-OR^1。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中至少一個為2'-F，且至少一個為2'-OR^1。在一些實施例中，各糖修飾獨立地為2'-OR^1或2'-F，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基，且其中至少一個為2'-F，且至少一個為2'-OR^1。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或

更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個或更多個2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷

酸包含21個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個

連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個或更多個連續2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個連續2'-F。在一些實施例中，所

提供之寡核苷酸包含21個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個連續2'-F。

在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之後為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之前為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之後為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之前為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含交替的經2'-F修飾之糖部分及經2'-OR[1]修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含交替的經2'-F修飾之糖部分及經2'-OMe修飾之糖部分，例如[(2'-F)(2'-OMe)]x、[(2'-OMe)(2'-F)]x等，其中x為1-50。在一些實施例中，所提供

之寡核苷酸包含至少兩對交替的2'-F及2'-OMe修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含交替的磷酸二酯及硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯，例如[(PO)(PS)]x、[(PS)(PO)]x等，其中x為1-50。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含至少兩對交替的磷酸二酯及硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

所提供之寡核苷酸可包含各種數目之天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含4個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含6個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含7個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含8個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含9個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為天

然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中45%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中50%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中55%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中60%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中65%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中70%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中75%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中80%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中85%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中90%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中95%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區之各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，核心區包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一

些實施例中，核心區包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含11個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含12個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含13個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含14個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含2個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含3個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含4個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含5個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含6個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含7個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含8個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含9個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含10個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含11個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含12個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含13個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含14個或連續

的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含15個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中之各核苷酸間鍵聯獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中45%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中50%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中55%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中60%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中65%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中70%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中75%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中80%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中85%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核

苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中90%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中95%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區之各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

該第一複數個寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分，或包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含4個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含6個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含7個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含8個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含9個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中45%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中50%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中55%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中60%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中65%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中70%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中75%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中80%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中85%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中90%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中95%或更多之糖部分經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之各糖部分經修飾。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷

酸包含四個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個或更多個2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個2'-F。在

一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含

七個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個或更多個連續2'-F。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個連續2'-F。在

一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含六個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含七個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含八個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含九個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含十個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含11個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含12個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含13個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含14個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個連續2'-F。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含35個連續2'-F。

在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為*Sp*對掌性核

苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之後為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之前為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之後為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之後為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'修飾之核苷之前為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，包含2'-F之核苷之前為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

所提供之寡核苷酸可包含各種數目之天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含4個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含6個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含7個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含8個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含9個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷

酸包含20個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中45%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中50%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中55%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中60%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中65%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中70%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中75%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中80%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中85%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，

所提供寡核苷酸中90%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中95%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

所提供之寡核苷酸可包含各種數目之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷

酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中45%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中50%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中55%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中60%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中65%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中70%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中75%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中80%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中85%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中90%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中95%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約25個連續未經修

飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約20個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約15個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約9個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約8個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約7個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約6個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約5個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約4個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約3個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約2個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約25個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約20個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約15個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約5個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約95%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約90%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約85%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約80%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約70%未

經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約60%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約50%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約40%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約30%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約20%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約5%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約15個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約9個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約8個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約7個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約6個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約5個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約4個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約3個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約2個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約25個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約20個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約15個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡

核苷酸包含不超過約5個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約95%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約90%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約85%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約80%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約70%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約60%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約50%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約40%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約30%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約20%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約10%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過約5%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸之各糖部分獨立地經修飾。

在一些實施例中，所提供組合物改變轉錄物剪接，使得不當目標及/或生物功能得以抑制。在一些實施例中，在該等情況下，所提供之組合物亦可誘導轉錄物在雜交之後裂解。

在一些實施例中，所提供組合物改變轉錄物剪接，因此所要目標及/或生物功能得以增強。在一些實施例中，藉由併入化學修飾、立體化學及/或其組合，所提供組合物可有效地抑制或防止目標轉錄物在接觸之後裂解。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之

糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含四個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含五個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含十個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約25個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約5%之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約10%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約20%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約30%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約40%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約50%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約60%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約70%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約80%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約85%或更多之糖部分為經修飾之

糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約90%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約95%或更多之糖部分為經修飾之糖部分。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約7個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約95%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約90%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約85%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約80%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約70%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約60%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約50%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約40%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約30%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約7個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續未經修飾之

糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約95%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約90%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約85%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約80%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約70%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約60%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約50%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約40%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約30%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5%未經修飾之糖部分。在一些實施例中，第一複數個

寡核苷酸之各糖部分獨立地經修飾。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含四個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含五個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含十個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含約25個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約5%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約10%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約20%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約30%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約40%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約50%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約60%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約70%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者

中約80%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約85%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約90%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸中之每一者中約95%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約7個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超

過約10個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約95%個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約90%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約85%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約80%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約70%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約60%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約50%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約40%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約30%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10%天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5%天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸不含DNA核苷酸。DNA核苷酸為糖部分為未經修飾之DNA糖部分且核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯的核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過2個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過3個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過4個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過5個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過6個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過7個DNA核苷酸。在一些實施例

中，第一複數個寡核苷酸包含不超過8個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過9個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過10個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過11個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過12個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過13個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過14個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過15個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過20個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過25個DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過30個DNA核苷酸。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過2個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過3個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過4個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過5個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過6個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過7個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過8個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過9個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過10個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過11個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過12個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過13個連

續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過14個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過15個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過20個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過25個連續DNA核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含不超過30個連續DNA核苷酸。

在一些實施例中，相比於參考條件，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物為出乎意料地有效的。在一些實施例中，所要生物作用(例如，如藉由所要mRNA、蛋白質等之增加含量；不當mRNA、蛋白質等之減少含量所量度)可增強超過5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些實施例中，藉由所要mRNA含量相比於參考條件之增加量量測變化。在一些實施例中，藉由不當mRNA含量相比於參考條件之減少量量測變化。在一些實施例中，參考條件為不存在寡核苷酸處理。在一些實施例中，參考條件為具有相同鹼基序列及化學修飾之寡核苷酸的立體無規組合物。

在一些實施例中，所要生物作用增強超過2倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過3倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過4倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過5倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過6倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過7倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過8倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過9倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過10倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過11倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過12倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過13倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過14倍。在一些實施例中，所要生物作用

增強超過15倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過20倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過25倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過30倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過35倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過40倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過45倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過50倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過60倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過70倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過80倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過90倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過100倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過200倍。在一些實施例中，所要生物作用增強超過500倍。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個翼區及一個核心區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-翼-核心-翼-3'結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有5'-翼-核心-翼-3'間隔體結構。在一些實施例中，二個翼區相同。在一些實施例中，二個翼區不同。在一些實施例中，二個翼區之化學修飾相同。在一些實施例中，二個翼區之2'修飾相同。在一些實施例中，二個翼區之核苷酸間鍵聯修飾相同。在一些實施例中，二個區域之主鏈對掌性中心模式相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈鍵聯模式相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈鍵聯模式類型相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈磷修飾模式相同。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個翼區及一個核心區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-翼-核心-3'半聚體結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有5'-翼-核心-3'半聚體結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-核心-翼-3'半聚體結構。在一些實施例

中，所提供之寡核苷酸具有5'-核心-翼-3'半聚體結構。

可區分翼區與核心區，因為翼區含有不同於核心區之結構特徵。舉例而言，在一些實施例中，翼區不同於核心區，因為其具有不同的糖修飾、鹼基修飾、核苷酸間鍵聯、核苷酸間鍵聯立體化學等。在一些實施例中，翼區不同於核心區，因為其具有不同的糖2'修飾。

在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。

在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。

在一些實施例中，翼區包含2個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含3個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含4個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含5個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含6個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含7個或更多個核苷。在一

些實施例中，翼區包含8個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含9個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含10個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含11個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含12個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含13個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含14個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含15個或更多個核苷。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個翼區及一個核心區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-翼-核心-翼-3'結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有5'-翼-核心-翼-3'間隔體結構。在一些實施例中，二個翼區相同。在一些實施例中，二個翼區不同。在一些實施例中，二個翼區之化學修飾相同。在一些實施例中，二個翼區之2'修飾相同。在一些實施例中，二個翼區之核苷酸間鍵聯修飾相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈對掌性中心模式相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈鍵聯模式相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈鍵聯模式類型相同。在一些實施例中，二個翼區之主鏈磷修飾模式相同。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個翼區及一個核心區。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-翼-核心-3'半聚體結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有5'-翼-核心-3'半聚體結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含5'-核心-翼-3'半聚體結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有5'-核心-翼-3'半聚體結構。

可區分翼區與核心區，因為翼區含有不同於核心區之結構特徵。舉例而言，在一些實施例中，翼區不同於核心區，因為其具有不同的糖修飾、鹼基修飾、核苷酸間鍵聯、核苷酸間鍵聯立體化學等。在一些實施例

中，翼區不同於核心區，因為其具有不同的糖2'修飾。

在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。

在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為翼區之一部分。在一些實施例中，翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，5'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。在一些實施例中，3'-翼區與核心區之間的核苷酸間鍵聯視為核心區之一部分。

在一些實施例中，翼區包含2個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含3個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含4個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含5個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含6個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含7個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含8個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含9個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含10個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含11個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含12個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含13個或更多個核苷。在一些實施

例中，翼區包含14個或更多個核苷。在一些實施例中，翼區包含15個或更多個核苷。

在一些實施例中，翼區包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含11個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含12個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含13個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含14個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；或

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

核心區5'端之翼區在該翼中在天然磷酸酯鍵聯之後包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯；且

核心區3'端之翼區在該翼中在天然磷酸酯鍵聯之前包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯；

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含翼區及核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

翼區具有二個或更多個鹼基之長度，且包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

翼區在核心區之5'端且在其3'端之二個核苷之間包含經修飾之核苷酸間鍵聯，或翼區為核心區之3'端且在其5'端之二個核苷之間包含經修飾之核苷酸間鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含二個翼區及一核心區的寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多

個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯；

在核心區5'端之翼區在其3'端之二個核苷之間包含經修飾之核苷酸間鍵聯；

在核心區3'端之翼區在其5'端之二個核苷之間包含經修飾之核苷酸間鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含-F之核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含-F之連續核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯，及2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯，及2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個 或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯；且視情況包含3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個 或

更多個經修飾之核苷酸間鍵聯；及3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之第一核苷單元為寡核苷酸之第一核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯；及3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之最後一個核苷單元為寡核苷酸之最後一個核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯，及2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個 或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯，2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯；及3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之第一核苷單元為寡核苷酸之第一核苷單元，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯，2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯；及3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之最後一個核苷單元為寡核苷酸之最後一個核苷單元。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之第一核苷單元為寡核苷酸之第一核苷單元，2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯，2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯；3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，其中連續核苷單元之最後一個核苷單元為寡核苷酸之最後一個核苷單元，及2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含2'-OR^1修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。

在一些實施例中，5'端區包含2個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含3個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含4個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含5個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含6個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含7個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含8個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含9個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，5'端區包含10個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含2個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含3個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含4個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含5個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含6個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含7個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含8個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。在一些實施例中，3'端區包含9個或更多個包含2'-F之連續核

苷單元。在一些實施例中，3'端區包含10個或更多個包含2'-F之連續核苷單元。

在一些實施例中，連續核苷單元中之每一者之前及/或之後獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，連續核苷單元中之每一者之前及/或之後獨立地為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連續核苷單元中之每一者之前及/或之後獨立地為對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，連續核苷單元中之每一者之前及/或之後獨立地為對掌性受控硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I-a**結構。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，5'端區包含2個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含3個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含4個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含5個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含6個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含7個或更多個連續*Sp*經修飾

之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含8個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含9個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端區包含10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含2個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含3個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含4個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含5個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含6個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含7個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含8個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含9個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端區包含10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含5、6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含6、7、8、9、10個或更多個連續*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I-a**結構。

如本發明中所證明，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物之

特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。在一些實施例中，所要剪接產物增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%， 或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000倍或更多倍。在一些實施例中，在參考條件下，所要剪接參考不存在(例如，定量PCR無法可靠地偵測到)。在一些實施例中，如本發明中所例示，在所提供組合物中複數個寡核苷酸(例如第一複數個寡核苷酸)之含量預定。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^5獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^3獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；且

各Nu^m獨立地為核苷酸單元。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^5獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^3獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；

各Nu^m獨立地為核苷酸單元；且

第一複數個寡核苷酸在結構上相同。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；且

各Nu^m獨立地為核苷酸單元。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；

各Nu^m獨立地為核苷酸單元；且

第一複數個寡核苷酸在結構上相同。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；且

各Nu^m獨立地為核苷酸單元。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；

各Nu^m獨立地為核苷酸單元；且

第一複數個寡核苷酸在結構上相同。

在一些實施例中，A^c為-5'-$[Nu^5]_{z1}$-$[Nu^m]_{z2}$-$[Nu^3]_{z3}$-3'。在一些實施例中，A^c為-5'-$[Nu^S]_{z1}$-$[Nu^m]_{z2}$-$[Nu^S]_{z3}$-3'。在一些實施例中，A^c為-5'-

$[Nu^F]_{z1}$-$[Nu^m]_{z2}$-$[Nu^F]_{z3}$-3'。

在一些實施例中，至少一個Nu^5為Nu^S。在一些實施例中，至少一個Nu^3為Nu^S。在一些實施例中，至少一個Nu^5為Nu^S且至少一個Nu^3為Nu^S。在一些實施例中，Nu^5及Nu^3各自獨立地為Nu^S。在一些實施例中，至少一個Nu^5為Nu^F。在一些實施例中，至少一個Nu^3為Nu^F。在一些實施例中，至少一個Nu^5為Nu^F且至少一個Nu^3為Nu^F。在一些實施例中，Nu^5及Nu^3各自獨立地為Nu^F。

在一些實施例中，Nu^S包含具有式**I**結構之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^S包含具有式**I-a**結構之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*S*p。在一些實施例中，各經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*S*p。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*R*p。在一些實施例中，各經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的且為*R*p。在一些實施例中，各Nu^S包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各Nu^S包含對掌性受控硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各Nu^S包含對掌性受控*S*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各Nu^S包含對掌性受控*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^S包含-F。在一些實施例中，Nu^S包含含-F之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含2'-F糖部分。在一些實施例中，各Nu^S包含2'-F糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經2'-R^1修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經2'-OR^1修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經2'-OR^1修飾之糖部

分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，Nu^S包含經2'-MOE修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^S包含經2'-OMe修飾之糖部分。

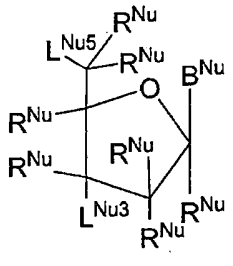
在一些實施例中，Nu^F包含含-F之糖部分。在一些實施例中，Nu^F包含2'-F糖部分。在一些實施例中，各Nu^F包含2'-F糖部分。在一些實施例中，Nu^F包含經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含式**I**之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^S包含具有式**I-a**結構之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含對掌性受控*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含對掌性受控硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^F包含對掌性受控*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^F為2'-F硫代磷酸酯單元。在一些實施例中，Nu^F為對掌性受控2'-F硫代磷酸酯單元。在一些實施例中，Nu^F為對掌性受控*Sp* 2'-F硫代磷酸酯單元。在一些實施例中，各Nu^F為對掌性受控*Sp* 2'-F硫代磷酸酯單元。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I-a**結構。

在一些實施例中，Nu^m包含經修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^m包含經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分。在一些實施例中，Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例

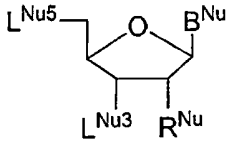
中，至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分，且至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分，且至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含經2'-OMe修飾之糖部分，且至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分。

在一些實施例中，Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控*Rp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，Nu^m包含對掌性受控*Rp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控*Rp*經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，至少一個Nu^m包含天然磷

酸酯鍵聯，且至少一個Nu^m包含對掌性受控*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式**I-a**結構。



在一些實施例中，Nu^S、Nu^F及Nu^m各自獨立地具有 之結構，其中B^{Nu}為視情況經取代之核鹼基；各R^{Nu}獨立地為R^1、R'、-L-R^1或-L-R'，其中R^1、R'及L各自獨立地如所定義及描述；L^{Nu5}為共價鍵，或若在寡核苷酸之5'端，則為R^{Nu}；且L^{Nu3}為具有式**I**結構之核苷酸間鍵聯，或若在寡核苷酸之3'端，則為R^{Nu}。在一些實施例中，Nu^S、Nu^F及Nu^m各自獨立地具有 之結構。在一些實施例中，B^{Nu}為視情況經取代之A、T、C、G及U。在一些實施例中，二個R^{Nu}基團與其插入原子一起形成環系統。在一些實施例中，2'-R^{Nu}為2'-OR^1，在一些實施例中，為2'-OMe、2'-MOE等。在一些實施例中，2'-R^{Nu}為2'-F。在一些實施例中，L^{Nu5}為共價鍵。在一些實施例中，L^{Nu5}為5'-OH或經保護之5'-OH。在一些實施例中，L^{Nu3}具有式**I**結構。在一些實施例中，L^{Nu3}為3'-OH或經保護之3'-OH。



在一些實施例中，z1不為0。在一些實施例中，z3不為0。在一些實施例中，z1及z3不為零。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、50或更大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為15或更大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為16或更

大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為17或更大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為18或更大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為19或更大。在一些實施例中，z1、z2及z3之總和為20或更大。

在一些實施例中，z1為0。在一些實施例中，z1為1。在一些實施例中，z1為2。在一些實施例中，z1為3。在一些實施例中，z1為4。在一些實施例中，z1為5。在一些實施例中，z1為6。在一些實施例中，z1為7。在一些實施例中，z1為8。在一些實施例中，z1為0。在一些實施例中，z1為10。在一些實施例中，z1為1或更大。在一些實施例中，z1為2或更大。在一些實施例中，z1為3或更大。在一些實施例中，z1為4或更大。在一些實施例中，z1為5或更大。在一些實施例中，z1為6或更大。在一些實施例中，z1為7或更大。在一些實施例中，z1為8或更大。在一些實施例中，z1為0或更大。在一些實施例中，z1為10或更大。

在一些實施例中，z2為0。在一些實施例中，z2為1。在一些實施例中，z2為2。在一些實施例中，z2為3。在一些實施例中，z2為4。在一些實施例中，z2為5。在一些實施例中，z2為6。在一些實施例中，z2為7。在一些實施例中，z2為8。在一些實施例中，z2為0。在一些實施例中，z2為10。在一些實施例中，z2為1或更大。在一些實施例中，z2為2或更大。在一些實施例中，z2為3或更大。在一些實施例中，z2為4或更大。在一些實施例中，z2為5或更大。在一些實施例中，z2為6或更大。在一些實施例中，z2為7或更大。在一些實施例中，z2為8或更大。在一些實施例中，z2為0或更大。在一些實施例中，z2為10或更大。

在一些實施例中，z3為0。在一些實施例中，z3為1。在一些實施例中，z3為2。在一些實施例中，z3為3。在一些實施例中，z3為4。在一些

實施例中，z3為5。在一些實施例中，z3為6。在一些實施例中，z3為7。在一些實施例中，z3為8。在一些實施例中，z3為0。在一些實施例中，z3為10。在一些實施例中，z3為1或更大。在一些實施例中，z3為2或更大。在一些實施例中，z3為3或更大。在一些實施例中，z3為4或更大。在一些實施例中，z3為5或更大。在一些實施例中，z3為6或更大。在一些實施例中，z3為7或更大。在一些實施例中，z3為8或更大。在一些實施例中，z3為0或更大。在一些實施例中，z3為10或更大。

在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為2或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為3或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為4或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為5或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為6或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為7或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為8或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為9或更大。在一些實施例中，z1及z3各自獨立地為10或更大。在一些實施例中，z1等於z3。

在一些實施例中，$[Nu^5]_{z1}$為5'翼。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z1}$為5'翼。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z1}$為5'翼。在一些實施例中，$[Nu^m]_{z2}$為核心。在一些實施例中，$[Nu^3]_{z3}$為3'翼。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z3}$為3'翼。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z3}$為3'翼。在一些實施例中，$[Nu^5]_{z1}$為5'翼，$[Nu^m]_{z2}$為核心，且$[Nu^3]_{z3}$為5'翼。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z1}$為5'翼，$[Nu^m]_{z2}$為核心，且$[Nu^S]_{z3}$為5'翼。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z1}$為5'翼，$[Nu^m]_{z2}$為核心，且$[Nu^F]_{z3}$為5'翼。

在一些實施例中，$[Nu^5]_{z1}$為5'端區。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z1}$為5'端區。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z1}$為5'端區。在一些實施例中，$[Nu^m]_{z2}$為中

間區。在一些實施例中，$[Nu^3]_{z3}$為3'端區。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z3}$為3'端區。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z3}$為3'端區。在一些實施例中，$[Nu^5]_{z1}$為5'端區，$[Nu^m]_{z2}$為中間區，且$[Nu^3]_{z3}$為5'端區。在一些實施例中，$[Nu^S]_{z1}$為5'端區，$[Nu^m]_{z2}$為中間區，且$[Nu^S]_{z3}$為5'端區。在一些實施例中，$[Nu^F]_{z1}$為5'端區，$[Nu^m]_{z2}$為中間區，且$[Nu^F]_{z3}$為5'端區。

例示性組合物為WV-1497 (mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC)，其中核心區為*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*，核心區5'端之翼區為mG*mGmCmAmC，且核心區3'端之翼區為mAmCmUmU*mC。在一些實施例中，翼區包含在其3'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區5'端之翼區包含在其3'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯。舉例而言，在WV-1497中，mG*mGmCmAmC為核心區5'端之翼(*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*)，且其包含在其3'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯(mG*mGmC**mAmC**)。在一些實施例中，翼區包含在其5'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區3'端之翼區包含在其5'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯。舉例而言，在WV-1497中，mAmCmUmU*mC為核心區3'端之翼(*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*)，且其包含在其5'端之二個核苷之間的經修飾之核苷酸間鍵聯(**mAmC**mUmU*mC)。WV-3507為例示性寡核苷酸，其包含含有連續*Sp* 2'-F硫代磷酸酯核苷酸單元之5'端區及3'端區(亦可視為WV-3507之環)及含有天然磷酸酯鍵聯及2'-OMe糖修飾之中間區(亦可視為WV-3507之核心區)。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸具有二個翼及一個核心區。

在一些實施例中，二個翼區相同。在一些實施例中，二個翼區不同。

在一些實施例中，翼區包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含11個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含12個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含13個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含14個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含2個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯或經修飾之核苷酸間鍵聯具有式I結構。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯或經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯或經修飾之核苷酸間鍵聯獨立地具有式I結構。在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯或經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，翼區包含3個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含4個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含5個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含6個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實

施例中，翼區包含7個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含8個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含9個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含10個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含11個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含12個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含13個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含14個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含15個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中之各核苷酸間鍵聯獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中45%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中50%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中55%或更多之核苷酸間鍵聯為

經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中60%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中65%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中70%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中75%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中80%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中85%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中90%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中95%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區之各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼區包含2個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含3個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含4個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含5個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含6個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含7個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含8個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含9個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含11個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含12個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含13個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含14個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含15個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含2個或連續的

天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含3個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含4個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含5個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含6個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含7個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含8個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含9個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含10個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含11個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含12個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含13個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含14個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區包含15個或連續的天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中之各核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中45%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中50%或更多之核苷酸間鍵

聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中55%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中60%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中65%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中70%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中75%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中80%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中85%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中90%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區中95%或更多之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼區之各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，核心區包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含11個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含12個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含13個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含14個或更多個經修飾

之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含2個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含3個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含4個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含5個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含6個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含7個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含8個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含9個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含10個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含11個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含12個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含13個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含14個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含15個或連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中之各核苷酸間鍵聯獨立地為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中5%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中10%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中15%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中20%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中25%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中30%或更多之

核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中35%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供寡核苷酸中40%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中45%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中50%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中55%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中60%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中65%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中70%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中75%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中80%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中85%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中90%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中95%或更多之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區之各核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由具有以下定義之寡核苷酸：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式，該組合物為基本上純的單一寡核苷酸製劑，因為該組合物中預定含量之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共

同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，共同鹼基序列及長度可稱為共同鹼基序列。在一些實施例中，具有共同鹼基序列之寡核苷酸可具有相同的核苷修飾模式，例如糖修飾、鹼基修飾等。在一些實施例中，核苷修飾模式可由位置及修飾之組合表示。舉例而言，關於WV-1092，核苷鍵聯模式自5'端至3'端為5×2'-OMe (糖部分上之2'-OMe修飾)-DNA(糖部分上無2'修飾)-5×2'-OMe。在一些實施例中，主鏈鍵聯模式包含各核苷酸間鍵聯之位置及類型(例如磷酸酯、硫代磷酸酯、經取代之硫代磷酸酯等)。舉例而言，關於WV-1092，主鏈鍵聯模式為1×PS (硫代磷酸酯)-3×PO (磷酸酯)-11×PS -3×PO -1×PS。寡核苷酸之主鏈對掌性中心模式可藉由自5'至3'之鍵聯磷立體化學(*Rp*/*Sp*)之組合命名。舉例而言，WV-1092具有1S-3PO (磷酸酯)-8S-1R-2S-3PO-1S之模式。在一些實施例中，所有非對掌性鍵聯(例如，PO)可省略。如上文所例示，非對掌性鍵聯之位置可例如自主鏈鍵聯模式獲得。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其包含第一複數個特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其特徵在於：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式；

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列及長度之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃。

如一般熟習此項技術者應理解，寡核苷酸之立體無規或外消旋製劑

係藉由非立體選擇性及/或低立體選擇性偶合核苷酸單體，通常不使用任何對掌性助劑、對掌性修飾試劑及/或對掌性催化劑來製備。在一些實施例中，在基本上外消旋(或不控制對掌性)製備寡核苷酸時，所有或大部分偶合步驟並不控制對掌性，因為並未特異性地執行偶合步驟以提供增強的立體選擇性。寡核苷酸之例示性基本上外消旋製劑係經由此項技術中之熟知製程，根據常用胺基磷酸酯寡核苷酸合成，用二硫化四乙基雙甲硫羰醯胺或(TETD)或3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮1,1-二氧化物(BDTD)硫化亞磷酸三酯來製備硫代磷酸酯寡核苷酸。在一些實施例中，寡核苷酸之基本上外消旋製劑提供基本上外消旋寡核苷酸組合物(或不控制對掌性之寡核苷酸組合物)。在一些實施例中，核苷酸單體之至少一個偶合具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，核苷酸單體之至少二個偶合具有小於　約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，核苷酸單體之至少三個偶合具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，核苷酸單體之至少四個偶合具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，核苷酸單體之至少五個偶合具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，核苷酸單體之各偶合獨立地具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，在立體無規或外消旋製劑中，至少一個核苷酸間鍵聯具有小於約60:40、

70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少二個核苷酸間鍵聯具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少三個核苷酸間鍵聯具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少四個核苷酸間鍵聯具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少五個核苷酸間鍵聯具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，各核苷酸間鍵聯獨立地具有小於約60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1之非對映立體選擇性。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約60:40。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約70:30。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約80:20。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約90:10。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約91:9。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約92:8。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約93:7。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約94:6。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約95:5。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約96:4。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約97:3。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約98:2。在一些實施例中，非對映立體選擇性小於約99:1。在一些實施例中，至少一個偶合具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少二個偶合具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少三個偶合具有小於約

90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少四個偶合具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少五個偶合具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，各偶合獨立地具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少一個核苷酸間鍵聯具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少二個核苷酸間鍵聯具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少三個核苷酸間鍵聯具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少四個核苷酸間鍵聯具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，至少五個核苷酸間鍵聯具有小於約90:10之非對映立體選擇性。在一些實施例中，各核苷酸間鍵聯獨立地具有小於約90:10之非對映立體選擇性。

在一些實施例中，對掌性受控核苷酸間鍵聯(諸如對掌性受控寡核苷酸組合物之寡核苷酸之彼等對掌性受控核苷酸間鍵聯)具有90:10或更大之非對映立體選擇性。在一些實施例中，各對掌性受控核苷酸間鍵聯(諸如對掌性受控寡核苷酸組合物之寡核苷酸之彼等對掌性受控核苷酸間鍵聯)具有90:10或更大之非對映立體選擇性。在一些實施例中，選擇性為91:9或更大。在一些實施例中，選擇性為92:8或更大。在一些實施例中，選擇性為97:3或更大。在一些實施例中，選擇性為94:6或更大。在一些實施例中，選擇性為95:5或更大。在一些實施例中，選擇性為96:4或更大。在一些實施例中，選擇性為97:3或更大。在一些實施例中，選擇性為98:2或更大。在一些實施例中，選擇性為99:1或更大。

如一般熟習此項技術者所瞭解，在一些實施例中，偶合或鍵聯之非對映立體選擇性可經由在相同或類似條件下形成之二聚體的非對映立體選

擇性來評定，其中該二聚體具有相同的5'及3'核苷及核苷酸間鍵聯。舉例而言，WV-1092 mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S**G*SG***SG*SC*SA*SC*RA*S G*SmAmCmUmU*SmC中加底線之偶合或鍵聯之非對映立體選擇性可根據在相同或類似條件下偶合二個G部分來評定，該等條件例如單體、對掌性助劑、溶劑、活化劑、溫度等。

在一些實施例中，本發明提供對掌性受控(及/或立體化學純)寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由具有以下定義之寡核苷酸：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式，該組合物為基本上純的單一寡核苷酸製劑，因為該組合物中至少約10%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供第一複數個寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物，相對於具有相同寡核苷酸之基本上外消旋製劑，該組合物中單一寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃。在一些實施例中，本發明提供第一複數個寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物，相對於具有相同寡核苷酸之基本上外消旋製劑而言，該組合物中共用以下之單一寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其

包含第一複數個特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其特徵在於：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式；

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列及長度之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃。

在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同鹼基修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同核苷修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有相同結構。

在一些實施例中，某一寡核苷酸類型之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同糖修飾模式。在一些實施例中，某一寡核苷酸類型之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同鹼基修飾模式。在一些實施例中，某一寡核苷酸類型之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同核苷修飾模式。在一些實施例中，一寡核苷酸類型之寡核苷酸為相同的。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物為某一寡核苷酸類型之基本上純製劑，該組合物中不為該寡核苷酸類型之寡核苷酸為來自該寡核苷酸類型之製備製程，在一些情況下在某些純化程序之後的雜質。

在一些實施例中，組合物中至少約20%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例

中，組合物中至少約25%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約30%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約35%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約40%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少45%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約50%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約55%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約60%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約65%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約70%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約75%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約80%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約85%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約90%之寡核苷酸具有共同鹼

基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約92%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約94%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約95%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中至少約91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，組合物中大於約99%之寡核苷酸具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物之純度可用組合物中具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸的百分比表示。

在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同核苷修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同糖修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同鹼基修飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式及共同核苷修

飾模式。在一些實施例中，具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸為相同的。

在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有共同主鏈磷修飾模式。在一些實施例中，共同鹼基序列為某一寡核苷酸類型之鹼基序列。在一些實施例中，所提供之組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，因為該組合物含有預定含量之第一複數個個別寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中寡核苷酸類型由以下定義：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

如上文所指出及此項技術中所瞭解，在一些實施例中，寡核苷酸之鹼基序列可指寡核苷酸中之核苷殘基(例如，糖及/或鹼基組分，相對於諸如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥苷、胸腺嘧啶及尿嘧啶之標準天然產生之核苷酸而言)之一致性及/或修飾狀態及/或可指該等殘基之雜交特徵(亦即，與特定互補殘基雜交之能力)。

在一些實施例中，特定寡核苷酸類型可由以下定義：

1A) 鹼基一致性；

1B) 鹼基修飾模式；

1C) 糖修飾模式；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

因此，在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸可共用相同鹼基，但其鹼基修飾及/或糖修飾之模式不同。在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸可共用相同鹼基及鹼基修飾模式(包括例如缺乏鹼基修飾)，但糖修飾模式不同。

在一些實施例中，特定類型之寡核苷酸之相同之處在於，其具有相同鹼基序列(包括長度)、對糖及鹼基部分具有相同的化學修飾模式、相同主鏈鍵聯模式(例如，天然磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸三酯鍵聯模式及其組合)、相同主鏈對掌性中心模式(例如，對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學(*R*p/*S*p)模式)及相同主鏈磷修飾模式(例如，對核苷酸間磷原子之修飾模式，諸如-S^-及式I之-L-R^1)。

在一些實施例中，某一寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物之純度用組合物中該寡核苷酸類型之寡核苷酸的百分比表示。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約10%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約20%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約30%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約40%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約50%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約60%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約70%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約80%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約90%之寡核

苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約92%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約94%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約95%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約96%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約97%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約98%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中至少約99%之寡核苷酸為相同寡核苷酸類型。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物之純度可藉由其製備製程中之各偶合步驟之立體選擇性來控制。在一些實施例中，偶合步驟具有60% (由偶合步驟形成之新核苷酸間鍵聯中60%具有既定立體化學)之立體選擇性(例如，非對映立體選擇性)。在此類偶合步驟之後，所形成之新核苷酸間鍵聯可稱為具有60%純度。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少60%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少70%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少80%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少85%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少90%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少91%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少92%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少93%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少94%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少95%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步

驟具有至少96%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少97%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少98%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少99%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有至少99.5%之立體選擇性。在一些實施例中，各偶合步驟具有幾乎100%之立體選擇性。在一些實施例中，偶合步驟具有幾乎100%之立體選擇性，因為根據分析方法(例如，NMR、HPLC等)，偶合步驟之所有可偵測產物皆具有既定立體選擇性。在一些實施例中，寡核苷酸中之對掌性核苷酸間鍵聯之立體選擇性可經由模型反應量測，例如在基本上相同或類似的條件下形成二聚體，其中二聚體具有與對掌性核苷酸間鍵聯相同的核苷酸間鍵聯，二聚體之5'核苷與對掌性核苷酸間鍵聯5'端之核苷相同，且二聚體之3'核苷與對掌性核苷酸間鍵聯3'端之核苷相同(例如，關於fU*S**fU*SfC***SfU，經由fU*SfC之二聚體)。如一般熟習此項技術者所瞭解，製劑中具有n個核苷酸間鍵聯之特定類型的寡核苷酸之百分比可按$SE^1*SE^2*SE^3*\cdots SE^n$計算，其中$SE^1$、$SE^2$、$SE^3$……$SE^n$獨立地為第1個、第2個、第3個……及第n個對掌性核苷酸間鍵聯之立體選擇性。

在一些實施例中，在所提供組合物中，具有特定寡核苷酸類型(由以下定義：1) 鹼基序列；2) 主鏈鍵聯模式；3) 主鏈對掌性中心模式；及4) 主鏈磷修飾模式)之鹼基序列的寡核苷酸中至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，具有特定寡核苷酸類型

之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸中至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，該百分比為至少0.5%。在一些實施例中，該百分比為至少1%。在一些實施例中，該百分比為至少2%。在一些實施例中，該百分比為至少3%。在一些實施例中，該百分比為至少4%。在一些實施例中，該百分比為至少5%。在一些實施例中，該百分比為至少6%。在一些實施例中，該百分比為至少7%。在一些實施例中，該百分比為至少8%。在一些實施例中，該百分比為至少9%。在一些實施例中，該百分比為至少10%。在一些實施例中，該百分比為至少20%。在一些實施例中，該百分比為至少30%。在一些實施例中，該百分比為至少40%。在一些實施例中，該百分比為至少50%。在一些實施例中，該百分比為至少60%。在一些實施例中，該百分比為至少70%。在一些實施例中，該百分比為至少75%。在一些實施例中，該百分比為至少80%。在一些實施例中，該百分比為至少81%。在一些實施例中，該百分比為至少82%。在一些實施例中，該百分比為至少83%。在一些實施例中，該百分比為至少84%。在一些實施例中，該百分比為至少85%。在一些實施例中，該百分比為至少86%。在一些實施例中，該百分比為至少87%。在一些實施例中，該百分比為至少88%。在一些實施例中，該百分比為至少89%。在一些實施例中，該百分比為至少90%。在一些實施例中，該百分比為至少91%。在一些實施例中，該百分比為至少92%。在一些實施例中，該百分比為至少93%。在一些實施例

中，該百分比為至少94%。在一些實施例中，該百分比為至少95%。在一些實施例中，該百分比為至少96%。在一些實施例中，該百分比為至少97%。在一些實施例中，該百分比為至少98%。在一些實施例中，該百分比為至少99%。

在一些實施例中，相比於寡核苷酸之立體無規製劑(特定類型之寡核苷酸通常視為具有分數$1/2^n$之具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸，其中n為對掌性核苷酸間鍵聯之數目，且具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式，但不具有特定寡核苷酸類型的寡核苷酸通常視為具有分數$[1-(1/2^n)]$之具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸)，對掌性受控寡核苷酸組合物中之特定類型之寡核苷酸增濃至少5倍(特定類型之寡核苷酸具有分數$5*(1/2^n)$之具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸，其中n為對掌性核苷酸間鍵聯之數目；或具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式，但不具有特定寡核苷酸類型之寡核苷酸不超過$[1-(1/2^n)]/5$之具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸)。在一些實施例中，增濃至少20倍。在一些實施例中，增濃至少30倍。在一些實施例中，增濃至少40倍。在一些實施例中，增濃至少50倍。在一些實施例中，增濃至少60倍。在一些實施例中，增濃至少70倍。在一些實施例中，增濃至少80倍。在一些實施例中，增濃至少90倍。在一些實施例中，增濃至少100倍。在一些實施例中，增濃至少200倍。在一些實施例中，增濃至少300倍。在一些實施例中，增濃至少400倍。在一些實施例中，增濃至少500倍。在一些實施例

中，增濃至少600倍。在一些實施例中，增濃至少700倍。在一些實施例中，增濃至少800倍。在一些實施例中，增濃至少900倍。在一些實施例中，增濃至少1,000倍。在一些實施例中，增濃至少2,000倍。在一些實施例中，增濃至少4,000倍。在一些實施例中，增濃至少8,000倍。在一些實施例中，增濃至少10,000倍。在一些實施例中，增濃至少20,000倍。在一些實施例中，增濃至少$(1.5)^n$。在一些實施例中，增濃至少$(1.6)^n$。在一些實施例中，增濃至少$(1.7)^n$。在一些實施例中，增濃至少$(1.1)^n$。在一些實施例中，增濃至少$(1.8)^n$。在一些實施例中，增濃至少$(1.9)^n$。在一些實施例中，增濃至少2^n。在一些實施例中，增濃至少3^n。在一些實施例中，增濃至少4^n。在一些實施例中，增濃至少5^n。在一些實施例中，增濃至少6^n。在一些實施例中，增濃至少7^n。在一些實施例中，增濃至少8^n。在一些實施例中，增濃至少9^n。在一些實施例中，增濃至少10^n。在一些實施例中，增濃至少15。在一些實施例中，增濃至少20。在一些實施例中，增濃至少25^n。在一些實施例中，增濃至少30^n。在一些實施例中，增濃至少40^n。在一些實施例中，增濃至少50^n。在一些實施例中，增濃至少100^n。在一些實施例中，藉由寡核苷酸中具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的特定寡核苷酸類型之寡核苷酸的分數的增加量來量測增濃。在一些實施例中，藉由具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸中具有特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式，但不具有特定寡核苷酸類型之寡核苷酸的分數的減少量來量測增濃。

本發明尤其認識到，寡核苷酸結構要素(例如，化學修飾、主鏈鍵聯、主鏈對掌性中心及/或主鏈磷修飾之模式)之組合可提供出乎意料地改

良的特性，諸如生物活性。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸組合物，其包含預定含量之第一複數個寡核苷酸，該等寡核苷酸包含一或多個翼區及一共同核心區，其中：

各翼區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地且視情況包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯；

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯，且共同核心區具有：

1) 共同鹼基序列及長度；

2) 共同主鏈鍵聯模式；及

3) 共同主鏈對掌性中心模式，其中脂質視情況且獨立地連接至該複數個寡核苷酸中之一或多者。

在一些實施例中，翼區包含核心區中沒有之結構特徵。在一些實施例中，翼及核心可由任何結構要素定義，例如鹼基修飾(例如，甲基化/非甲基化、在位置1處之甲基化/在位置2處之甲基化等)、糖修飾(例如，經修飾/非修飾、2'修飾/另一類型之修飾、一種類型之2'修飾/另一類型之2'修飾等)、主鏈鍵聯類型(例如，磷酸酯/硫代磷酸酯、硫代磷酸酯/經取代之硫代磷酸酯等)、主鏈對掌性中心立體化學(例如，全*S*p/全*R*p、(*S*p*R*p)重複/全*R*p等)、主鏈磷修飾類型(例如，s1/s2、s1/s3等)等。

在一些實施例中，翼及核心由核苷修飾定義，其中翼包含核心區沒有的核苷修飾。在一些實施例中，翼及核心由糖修飾定義，其中翼包含核心區沒有的糖修飾。在一些實施例中，糖修飾為2'修飾。在一些實施例中，糖修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，糖修飾為2'-MOE。在一些實施

例中，糖修飾為2'-OMe。其他例示性糖修飾描述於本文中。在一些實施例中，翼及核心由核苷酸間鍵聯定義，其中翼包含核心區不具有的核苷酸間鍵聯類型(例如天然磷酸酯鍵聯、一種類型的經修飾之核苷酸間鍵聯等)。在一些實施例中，翼及核心由核苷酸間鍵聯定義，其中翼具有不同於核心之主鏈鍵聯模式。

在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有翼-核心結構(半聚體)。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之翼-核心結構。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核心-翼結構(另一類型之半聚體)。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之核心-翼結構。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有翼-核心-翼結構(間隔體)。在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸具有核苷修飾之翼-核心-翼結構。在一些實施例中，翼及核心由糖部分之修飾定義。在一些實施例中，翼及核心由鹼基部分之修飾定義。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，該2'修飾不存在於核心區中。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，該2'修飾不同於核心區中之任何糖修飾。在一些實施例中，核心區無糖修飾。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，且核心區無2'修飾。在一些實施例中，當存在二個或更多個翼時，各翼由其自身修飾定義。在一些實施例中，各翼具有其自身特徵性糖修飾。在一些實施例中，各翼具有相同特徵性糖修飾，該特徵性糖修飾將其與核心區分開來。在一些實施例中，各翼糖部分具有相同修飾。在一些實施例中，各翼糖部分具有相同2'修飾。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，然而第一翼區中之共同2'修飾可與第二翼區中之共同2'修飾相同或不同。在一些實施

例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，且第一翼區中之共同2'修飾與第二翼區中之共同2'修飾相同。在一些實施例中，翼區中之各糖部分具有相同2'修飾，且第一翼區中之共同2'修飾與第二翼區中之共同2'修飾不同。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑為反義寡核苷酸(例如，基羅美爾森(chiromersen))。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑為siRNA寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物中之寡核苷酸可為反義寡核苷酸、拮抗miR、微小RNA、微小RNA前體(pre-microRNs)、抗miR、超級miR、核糖核酸酶、U1接附蛋白、RNA活化劑、RNAi劑、誘騙性寡核苷酸、形成三螺旋體之寡核苷酸、適體或佐劑。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有反義寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有拮抗miR寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有微小RNA寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有微小RNA前體寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有抗miR寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有超級miR寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有核糖核酸酶寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有U1接附蛋白寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有RNA活化劑寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有RNAi劑寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有誘騙性寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有形成三螺旋體之寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸

組合物具有適體寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物具有佐劑寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑所含寡核苷酸包括一或多個經修飾之主鏈鍵聯、鹼基及/或糖。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含三個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含四個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含五個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含5個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含6個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含7個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含8個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含9個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含10個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含11個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含12個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含13個或更多個經修飾之

對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含14個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含15個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含16個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含17個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含18個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含19個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含20個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含21個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含22個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含23個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含24個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型包含25個或更多個經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。例示性經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯之實例在上文及此處均有描述。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%呈*Sp*組態之經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立

體化學純度大於約80%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約85%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約90%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約91%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約92%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約93%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約94%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約95%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約96%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約97%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約98%。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑的立體化學純度大於約99%。

在一些實施例中，此類所提供之純度可屬於一或多個對掌性核苷酸間鍵聯為組合物，為部分對掌性受控的。

在一些實施例中，經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯為對掌性硫代磷酸酯鍵聯，亦即硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所有經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提

供之寡核苷酸中至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中

至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸中小於約95%對掌性硫代磷

酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸僅具有一個*R*p對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸僅具有一個*R*p對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯，其中所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯為對掌性硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，各對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯獨立地為對掌性硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，各核苷酸間鍵聯獨立地為對掌性硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，各核苷酸間鍵聯獨立地為對掌性硫代磷酸二酯鍵聯，且僅一個為*R*p。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑具有含有一或多個經修飾之鹼基的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑具有不含經修飾之鹼基的寡核苷酸。例示性經修飾之鹼基在上文及此處均有描述。

在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少二個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少三個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少四個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少五個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少六個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少七個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少八個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例

中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少九個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少十個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含二個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含三個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含四個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含五個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含六個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含七個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含八個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含九個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含十個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少二個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少三個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少四個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少五個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少六個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少七個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少八個連

續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少九個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含至少十個連續天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含二個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含三個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含四個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含五個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含六個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含七個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含八個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含九個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含十個連續天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少8個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少9個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少10個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少11個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少12個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少

13個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少14個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少15個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少16個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少17個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少18個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少19個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少20個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少21個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少22個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少23個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少24個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少25個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控(及/或立體化學純)製劑含有具有至少30、35、40、45、50、55、60、65、70或75個鹼基之共同鹼基序列的寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供組合物包含含有一或多個在糖部分經修飾

之殘基的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供組合物包含含有一或多個在糖部分之2'位置經修飾(本文中稱為「2'修飾」)之殘基的寡核苷酸。該等修飾之實例在上文及此處均有描述且包括(但不限於) 2'-OMe、2'-MOE、2'-LNA、2'-F、FRNA、FANA、*S*-cEt等。在一些實施例中，所提供組合物包含含有一或多個經2'修飾之殘基的寡核苷酸。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸含有一或多個殘基，該一或多個殘基為經2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)修飾之殘基。在一些實施例中，所提供組合物包含不含任何2'修飾之寡核苷酸。在一些實施例中，所提供組合物為不含任何2'-MOE殘基之寡核苷酸。亦即，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸未經MOE修飾。其他例示性糖修飾描述於本文中。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心或核心-翼(半聚體，在本文中通常亦分別表示為X-Y或Y-X)之一般基元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有翼-核心-翼(間隔體，在本文中通常亦表示為X-Y-X)之一般基元。在一些實施例中，各翼區獨立地含有一或多個具有特定修飾之殘基，該修飾不存在於核心「Y」部分。在一些實施例中，各翼區獨立地含有一或多個具有特定核苷修飾之殘基，該修飾不存在於核心「Y」部分。在一些實施例中，各翼區獨立地含有一或多個具有特定鹼基修飾之殘基，該修飾不存在於核心「Y」部分。在一些實施例中，各翼獨立地含有一或多個具有特定糖修飾之殘基，該修飾不存在於核心「Y」部分。例示性糖修飾為此項技術中廣泛已知的。在一些實施例中，糖修飾為選自US9006198中所述之彼等修飾的修飾，該等糖修飾以引用的方式併入本文中。其他例示性糖修飾描述於本文中。在一些實施例中，各翼含有一或多個具有2'修飾之殘基，該2'修飾不存在於核心部分中。在一些實施例

中，2'修飾為2'-OR^1，其中R^1如本發明中所定義及描述。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y之翼-核心基元或表示為Y-X之核心-翼基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經糖修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經糖修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為特定類型之經糖修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經糖修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y之翼-核心基元或表示為Y-X之核心-翼基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經2'修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y之翼-核心基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經2'修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為Y-X之核心-翼基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經2'修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為相同特定類型之未經2'修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y之翼-核心基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為2'-去氧核苷。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為Y-X之核心-翼基元，其中在「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為2'-去氧核苷。在一些實施

例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為2'-去氧核苷。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為特定類型之經2'修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為2'-去氧核苷。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為特定類型之經2'-MOE修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為未經2'-MOE修飾之殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有表示為X-Y-X之翼-核心-翼基元，其中在各「X」部分處之殘基為經2'-MOE修飾之殘基且在核心「Y」部分中之殘基為2'-去氧核苷。相關技術之技術人員將認識到，在該等X-Y、Y-X及/或X-Y-X基元之情況下，涵蓋上文及此處所述之所有該等2'修飾。

在一些實施例中，翼具有一或多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有二個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有三個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有四個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有五個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有六個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有七個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有八個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有九個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有十個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有11個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有12個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有13個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有14個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有15個或更多個鹼基之長度。在一些實

施例中，翼具有16個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有17個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有18個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有19個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有十個或更多個鹼基之長度。

在一些實施例中，翼具有一個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有二個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有三個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有四個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有五個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有六個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有七個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有八個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有九個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有十個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有11個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有12個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有13個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有14個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有15個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有16個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有17個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有18個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有19個鹼基之長度。在一些實施例中，翼具有十個鹼基之長度。

在一些實施例中，翼包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個天然磷酸酯鍵聯，其中二個或更多個天然磷酸酯鍵聯為連續的。在一些實施例

中，翼不含對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼不含磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼獨立地為對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個天然磷酸酯鍵聯，其中二個或更多個天然磷酸酯鍵聯為連續的。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少二個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少三個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少四個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少五個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少六個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少七個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少八個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少九個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少十個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少11個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少12個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少13個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少14個對

掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少15個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少16個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少17個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少18個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少19個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少20個對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含二個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含三個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含四個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含五個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含六個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含七個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含八個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含九個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含十個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含11個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含12個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含13個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含14個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含15個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含16個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含17個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含18個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含19個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例

中，各翼區獨立地包含20個對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少一個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少二個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少三個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少四個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少五個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少六個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少七個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少八個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少九個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少十個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少11個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少12個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少13個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少14個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少15個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少16個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少17個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少18個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少19個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少20個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含一個連續的天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含二個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含三個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含四個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含五個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含六個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含七個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含八個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含九個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含十個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含11個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含12個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含13個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含14個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含15個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含16個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含17個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含18個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含19個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含20個連續的對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少二個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少三個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少四個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立

地包含至少五個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少六個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少七個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少八個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少九個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少十個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少11個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少12個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少13個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少14個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少15個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少16個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少17個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少18個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少19個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少20個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含二個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含三個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含四個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含五個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含六個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含七個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含八個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含九個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含十個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含11個天然磷酸酯鍵

聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含12個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含13個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含14個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含15個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含16個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含17個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含18個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含19個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含20個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少一個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少二個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少三個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少四個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少五個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少六個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少七個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少八個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少九個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少十個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少11個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少12個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少13個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少14個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少15個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少16個連續天然磷

酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少17個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少18個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少19個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含至少20個連續天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，各翼區獨立地包含一個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含二個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含三個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含四個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含五個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含六個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含七個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含八個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含九個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含十個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含11個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含12個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含13個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含14個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含15個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含16個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含17個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含18個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含19個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各翼區獨立地包含20個連續天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，翼在核心之5'端(5'端翼)。在一些實施例中，翼在

核心之3'端(3'端翼)。舉例而言，在WV-1092(mG*SmGmCmAmC***SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG***SmAmCmUmU*SmC)中，mG*SmGmCmAmC為5'端翼，*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*S為核心，且mAmCmUmU*SmC為3'端翼。

在一些實施例中，5'端翼包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端翼包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，各翼獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯核苷酸間鍵聯。舉例而言，WV-1092具有包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯核苷酸間鍵聯的5'端翼，及包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯核苷酸間鍵聯的3'端翼。

在一些實施例中，5'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，其具有一或多個天然磷酸酯鍵聯，連接在5'端翼中之經修飾之核苷酸間鍵聯之後(3'端)的二個或更多個核苷。舉例而言，5'端翼mG*SmGmCmAmC包含經修飾之核苷酸間鍵聯(mG**S**mG)，其具有三個天然磷酸酯鍵聯，連接在5'端翼中之經修飾之核苷酸間鍵聯之後的四個核苷(mGmCmAmC)。在一些實施例中，5'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，在5'端翼中繼之以一或多個天然磷酸酯鍵聯及/或一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，其後為一或多個天然磷酸酯鍵聯(例如mG*SmG*SmCmAmC中之mG**S**mG及mG**S**mC)。在一些實施例中，5'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，在5'端翼中繼之以一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，5'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，在5'端翼中繼之以一或多個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例

中，5'端翼包含在其3'端之二個核苷之間的天然磷酸酯鍵聯。舉例而言，5'端翼mG*SmGmCmAmC在其3'端之二個核苷之間具有天然磷酸酯鍵聯(mG*SmGmC**mAmC**)。

在一些實施例中，3'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，其具有一或多個天然磷酸酯鍵聯，連接在3'端翼中之經修飾之核苷酸間鍵聯之前(5'端)的二個或更多個核苷。舉例而言，3'端翼mAmCmUmU*SmC包含經修飾之核苷酸間鍵聯(mU***S**mC)，其具有三個天然磷酸酯鍵聯，連接在3'端翼中之經修飾之核苷酸間鍵聯之前的四個核苷(mAmCmUmU)。在一些實施例中，3'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，前面為一或多個天然磷酸酯鍵聯及/或一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯，在3'端翼中其前面為一或多個天然磷酸酯鍵聯(例如mAmCmU*SmU*SmC中之mU***S**mU及mU***S**mC)。在一些實施例中，3'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，在3'端翼中其前面為一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，3'端翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯，在3'端翼中其前面為一或多個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，3'端翼包含在其5'端之二個核苷之間的天然磷酸酯鍵聯。舉例而言，具有mAmCmUmU*SmC之結構的3'端翼在其5'端之二個核苷之間具有天然磷酸酯鍵聯(**mAmC**mUmU*SmC)。

在一些實施例中，一或多個為一個。在一些實施例中，一或多個為二個。在一些實施例中，一或多個為三個。在一些實施例中，一或多個為四個。在一些實施例中，一或多個為五個。在一些實施例中，一或多個為六個。在一些實施例中，一或多個為七個。在一些實施例中，一或多個為八個。在一些實施例中，一或多個為九個。在一些實施例中，一或多個為十個。在一些實施例中，一或多個為至少一個。在一些實施例中，一或多

個為至少二個。在一些實施例中，一或多個為至少三個。在一些實施例中，一或多個為至少四個。在一些實施例中，一或多個為至少五個。在一些實施例中，一或多個為至少六個。在一些實施例中，一或多個為至少七個。在一些實施例中，一或多個為至少八個。在一些實施例中，一或多個為至少九個。在一些實施例中，一或多個為至少十個。

在一些實施例中，翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端翼包含僅一個在翼5'端之對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'端翼包含僅一個在翼5'端之對掌性核苷酸間鍵聯，且對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，5'端翼包含僅一個在翼5'端之對掌性核苷酸間鍵聯，且對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，3'端翼包含僅一個在翼3'端之對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，3'端翼包含僅一個在翼3'端之對掌性核苷酸間鍵聯，且對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，3'端翼包含僅一個在翼3'端之對掌性核苷酸間鍵聯，且對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。

在一些實施例中，翼包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼內所有磷酸酯鍵聯皆連續，且在翼內任意二個磷酸酯鍵聯之間不存在非磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，當描述鍵聯(例如鍵聯化學、鍵聯立體化學等)時，連接翼與核心之鍵聯視為核心之一部分。舉例而言，在WV-1092 (mG*SmGmCmAmC**S**A*SA*SG*SG*SG*SC*S A*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC)中，加底線鍵聯可視為核心(加粗)之一部分，其5'翼(在糖部分上具有2'-OMe)具有一個在其5'端之單一*S*p硫

代磷酸酯鍵聯，其3'翼(在糖部分上具有2'-OMe)具有一個在其3'端之*S*p硫代磷酸酯鍵聯，且其核心中糖上無2'修飾。

在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的5'-核苷酸間鍵聯為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的5'-核苷酸間鍵聯為具有式**I**結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的5'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的5'-核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的5'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各5'-核苷酸間鍵聯為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各5'-核苷酸間鍵聯為具有式**I**結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各5'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各5'-核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各5'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸三酯鍵聯。

在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的3'-核苷酸間鍵聯為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的3'-核苷酸間鍵聯為具有式**I**結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的3'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的3'-核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的3'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各3'-核苷酸間鍵聯為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各3'-核苷酸間鍵聯為具有式**I**結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各3'-

核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各3'-核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各3'-核苷酸間鍵聯為硫代磷酸三酯鍵聯。

在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的二個核苷酸間鍵聯均為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的二個核苷酸間鍵聯均為具有式I結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的二個核苷酸間鍵聯均為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的二個核苷酸間鍵聯均為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的二個核苷酸間鍵聯均為硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各核苷酸間鍵聯為經修飾之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各核苷酸間鍵聯為具有式I結構之鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各核苷酸間鍵聯為經取代之硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，連接至無2'修飾之糖部分的各核苷酸間鍵聯為硫代磷酸三酯鍵聯。

在一些實施例中，無2'修飾之糖部分為天然DNA核苷中所存在之糖部分。

在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，5'端翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，5'端翼包含僅一個在翼5'端之對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，3'端翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，3'端翼包含僅一個在翼3'端之對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，各翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，關於翼-核心-翼結構，各翼包含僅一個對掌性核苷酸間鍵聯，其中5'端翼包含僅一個在其5'端之對掌性核苷酸間鍵聯；且3'端翼包含僅一個在其3'端之對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，5'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，5'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯均為*S*p。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯均為*R*p。在一些實施例中，5'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p，且3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，5'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p，且3'翼中之唯一對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。

在一些實施例中，翼包含二個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯及二個或更多個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯及二個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯及三個連續天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，5'翼(至核心)包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其5'端且另一個在其3'端，兩者之間含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，5'翼(至核心)包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其5'端且另一個在其3'端，兩者之間含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，3'翼(至核心)包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其3'端且另一個在其3'端，兩者之間

含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，3'翼(至核心)包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其3'端且另一個在其3'端，兩者之間含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，5'翼包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其5'端且另一個在其3'端，兩者之間含一或多個天然磷酸酯鍵聯；且3'翼包含僅一個核苷酸間鍵聯，在其3'端。在一些實施例中，5'翼(至核心)包含僅二個對掌性核苷酸間鍵聯，一個在其5'端且另一個在其3'端，兩者之間含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯；且3'翼包含僅一個核苷酸間鍵聯，在其3'端。在一些實施例中，各對掌性核苷酸間鍵聯獨立地具有其自身的立體化學。在一些實施例中，5'翼中之二個對掌性核苷酸間鍵聯具有相同立體化學。在一些實施例中，5'翼中之二個對掌性核苷酸間鍵聯具有不同立體化學。在一些實施例中，5'翼中之二個對掌性核苷酸間鍵聯均為*R*p。在一些實施例中，5'翼中之二個對掌性核苷酸間鍵聯均為*S*p。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之對掌性核苷酸間鍵聯具有相同立體化學。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。在一些實施例中，5'翼及3'翼中之對掌性核苷酸間鍵聯具有不同立體化學。

在一些實施例中，經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯為對掌性硫代磷酸酯鍵聯，亦即硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所有經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區中至少約

10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Sp*構形。

在一些實施例中，翼區中至少約1個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約2個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約6個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯

具有Sp構形。

在一些實施例中，翼區中至少約2個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約6個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個連續對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有Sp構形。

在一些實施例中，翼區中至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有

*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。

在一些實施例中，翼區中小於約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中小於約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區具有僅一個*Rp*對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼區具有僅一個*Rp*對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯，其中所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼區中至少約1個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約2個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個對掌

性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約6個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，翼區中至少約2個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約6個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，翼包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含二個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含三個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含四個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含五個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含六個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含七個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含八個或更多

個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含九個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含十個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含11個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含12個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含13個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含14個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含16個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含17個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含18個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含19個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含21個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含22個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含23個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含24個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含25個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含30個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含35個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，翼包含一或多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含二個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含三個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含四個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含五個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含六個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含七個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含八個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含九個或更多

個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含十個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含11個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含12個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含13個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含14個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含15個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含16個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含17個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含18個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含19個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含20個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含21個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含22個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含23個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含24個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含25個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含30個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含35個或更多個經2'修飾之糖部分。

在一些實施例中，翼包含一或多個2'-F。在一些實施例中，翼包含二個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含三個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含四個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含五個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含六個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含七個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含八個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含九個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含十個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含11個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含12個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含13個或更多

個2'-F。在一些實施例中，翼包含14個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含15個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含16個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含17個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含18個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含19個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含20個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含21個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含22個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含23個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含24個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含25個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含30個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含35個或更多個2'-F。

在一些實施例中，翼包含一個2'-F。在一些實施例中，翼包含二個2'-F。在一些實施例中，翼包含三個2'-F。在一些實施例中，翼包含四個2'-F。在一些實施例中，翼包含五個2'-F。在一些實施例中，翼包含六個2'-F。在一些實施例中，翼包含七個2'-F。在一些實施例中，翼包含八個2'-F。在一些實施例中，翼包含九個2'-F。在一些實施例中，翼包含十個2'-F。在一些實施例中，翼包含11個2'-F。在一些實施例中，翼包含12個2'-F。在一些實施例中，翼包含13個2'-F。在一些實施例中，翼包含14個2'-F。在一些實施例中，翼包含15個2'-F。在一些實施例中，翼包含16個2'-F。在一些實施例中，翼包含17個2'-F。在一些實施例中，翼包含18個2'-F。在一些實施例中，翼包含19個2'-F。在一些實施例中，翼包含20個2'-F。在一些實施例中，翼包含21個2'-F。在一些實施例中，翼包含22個2'-F。在一些實施例中，翼包含23個2'-F。在一些實施例中，翼包含24個2'-F。在一些實施例中，翼包含25個2'-F。在一些實施例中，翼包含30個2'-F。在一些實施例中，翼包含35個2'-F。

在一些實施例中，翼包含一或多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含二個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含三個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含四個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含五個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含六個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含七個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含八個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含九個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含十個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含11個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含12個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含13個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含14個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含15個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含16個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含17個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含18個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含19個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含20個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含21個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含22個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含23個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含24個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含25個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含30個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含35個或更多個連續2'-F。

在一些實施例中，翼包含一個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含二個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含三個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含四個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含五個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含六個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含七個連續2'-F。

在一些實施例中，翼包含八個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含九個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含十個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含11個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含12個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含13個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含14個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含15個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含16個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含17個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含18個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含19個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含20個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含21個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含22個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含23個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含24個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含25個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含30個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含35個連續2'-F。

在一些實施例中，用所提供之寡核苷酸執行之活體外研究係經由將核酸自主引入至細胞中(無轉染試劑)來執行。在一些實施例中，實驗資料已顯示，2'修飾之作用並非與寡核苷酸至細胞中之引入方式無關。在一些實施例中，舉例而言，完全經2'-F修飾之一些寡核苷酸在(用轉染試劑)轉染時，尤其在低濃度下具有較高效率。

在一些實施例中，核心區具有一或多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有二個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有三個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有四個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有五個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有六個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有七個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有八個或

更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有九個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有十個或更多個鹼基之長度。在一些實施例中，核心區具有11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有11個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有12個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有13個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有14個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有15個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有16個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有17個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有18個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有19個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有20個或更多個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有超過20個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有2個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有3個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有4個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有5個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有6個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有7個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有8個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有9個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有10個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有11個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有12個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有13個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有14個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有15個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有16個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有17個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有18個鹼基之長

度。在某些實施例中，核心區具有19個鹼基之長度。在某些實施例中，核心區具有20個鹼基之長度。

在一些實施例中，核心包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各核心鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心包含至少一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少二個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少三個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少四個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少五個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少六個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少七個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少八個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少九個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少十個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少二個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少三個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少四個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少五個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少六個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少七個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少八個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少九個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少十個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少11個經修飾之核苷酸間鍵

聯。在一些實施例中，核心包含至少12個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少13個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少14個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少15個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少16個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少17個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少18個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少19個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少20個經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心獨立地包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，各核心鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心包含至少一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少二個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少三個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少四個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少五個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少六個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少七個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少八個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少九個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少十個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少11個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少12個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例

中，核心包含至少13個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少14個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少15個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少16個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少17個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少18個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少19個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含至少20個對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心包含一個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，核心包含二個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含三個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含四個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含五個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含六個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含七個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含八個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含九個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含十個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含11個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含12個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含13個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含14個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含15個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含16個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含17個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含18個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含19個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心包含20個對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_m(Rp)_n$、$(Rp)_n(Sp)_m$、$(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$或$(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$，其中m、n、t及Np各自獨立地如本發明中所定義及描述。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_m(Rp)_n$、$(Rp)_n(Sp)_m$、$(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$或$(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_m(Rp)_n$。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_m(Rp)_n$，其中$m > 2$且n為1。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Rp)_n(Sp)_m$。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Rp)_n(Sp)_m$，其中$m > 2$且n為1。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$，其中$m > 2$且n為1。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$，其中$t > 2$，$m > 2$且n為1。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$，其中$m > 2$且n為1。在一些實施例中，核心區之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$，其中$t > 2$，$m > 2$且n為1。本發明尤其證明，在一些實施例中，該等模式可提供及/或增強目標序列(例如RNA序列)之受控裂解、改良裂解速率、選擇性等。例示性主鏈對掌性中心模式描述於本發明中。

在一些實施例中，核心區中至少60%之對掌性核苷酸間鍵聯為Sp。在一些實施例中，核心區中至少65%之對掌性核苷酸間鍵聯為Sp。在一些實施例中，核心區中至少66%之對掌性核苷酸間鍵聯為Sp。在一些實施例中，核心區中至少67%之對掌性核苷酸間鍵聯為Sp。在一些實施例中，核

心區中至少70%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，核心區中至少75%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，核心區中至少80%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，核心區中至少85%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，核心區中至少90%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，核心區中至少95%之對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。

在一些實施例中，核心區中之各對掌性核苷酸間鍵聯為*Sp*。

在一些實施例中，至少1個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少2個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少3個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少4個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少5個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少6個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少7個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少8個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少9個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少10個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少11個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少12個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少13個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少14個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少15個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少16個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少17個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少18個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少19個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少20個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，至少21個核心區核苷酸間鍵

聯為*Sp*。在一些實施例中，至少二個核心區核苷酸間鍵聯為*Sp*。在一些實施例中，*Sp*核苷酸間鍵聯為連續的。

在一些實施例中，核心區中至少60%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少65%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少66%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少67%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少70%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少75%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少80%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中至少85%對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，核心區中之各對掌性核苷酸間鍵聯為*Rp*。

在一些實施例中，至少1個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少2個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少3個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少4個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少5個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少6個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少7個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少8個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少9個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少10個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少11個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少12個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少13個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少14個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少15個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少16個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。在一些實施例中，至少17個核心區核苷酸間鍵聯為*Rp*。

在一些實施例中，至少18個核心區核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，至少19個核心區核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，至少20個核心區核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，至少21個核心區核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，至少二個核心區核苷酸間鍵聯為*R*p。在一些實施例中，*R*p核苷酸間鍵聯為連續的。

在一些實施例中，核心包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含二個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含三個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含四個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含五個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含六個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含七個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含八個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含九個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含十個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含11個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含12個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含13個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含14個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含16個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含17個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含18個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含19個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含21個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含22個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，核心包含23個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含24個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含25個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含30個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含35個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OMe。

在一些實施例中，核心包含一或多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含二個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含三個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含四個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含五個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含六個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含七個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含八個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含九個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含十個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含11個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含12個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含13個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含14個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含15個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含16個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含17個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含18個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含19個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含20個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些

實施例中，核心包含21個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含22個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含23個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含24個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含25個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含30個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，核心包含35個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，2'修飾為2'-OMe。

在一些實施例中，翼區中至少約1個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約2個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約6個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，翼區中至少約2個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約3個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約4個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約5個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在

一些實施例中，翼區中至少約6個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約7個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約8個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，翼區中至少約9個連續的對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，翼包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含二個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含三個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含四個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含五個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含六個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含七個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含八個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含九個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含十個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含11個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含12個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含13個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含14個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含16個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含17個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含18個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含19個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含21個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含22個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含23個或更多個經修飾之糖部

分。在一些實施例中，翼包含24個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含25個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含30個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含35個或更多個經修飾之糖部分。

在一些實施例中，翼包含一或多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含二個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含三個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含四個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含五個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含六個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含七個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含八個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含九個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含十個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含11個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含12個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含13個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含14個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含15個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含16個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含17個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含18個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含19個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含20個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含21個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含22個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含23個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包

含24個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含25個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含30個或更多個經2'修飾之糖部分。在一些實施例中，翼包含35個或更多個經2'修飾之糖部分。

在一些實施例中，翼包含一或多個2'-F。在一些實施例中，翼包含二個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含三個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含四個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含五個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含六個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含七個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含八個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含九個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含十個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含11個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含12個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含13個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含14個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含15個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含16個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含17個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含18個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含19個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含20個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含21個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含22個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含23個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含24個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含25個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含30個或更多個2'-F。在一些實施例中，翼包含35個或更多個2'-F。

在一些實施例中，翼包含一個2'-F。在一些實施例中，翼包含二個2'-F。在一些實施例中，翼包含三個2'-F。在一些實施例中，翼包含四個2'-F。在一些實施例中，翼包含五個2'-F。在一些實施例中，翼包含六個

2'-F。在一些實施例中，翼包含七個2'-F。在一些實施例中，翼包含八個2'-F。在一些實施例中，翼包含九個2'-F。在一些實施例中，翼包含十個2'-F。在一些實施例中，翼包含11個2'-F。在一些實施例中，翼包含12個2'-F。在一些實施例中，翼包含13個2'-F。在一些實施例中，翼包含14個2'-F。在一些實施例中，翼包含15個2'-F。在一些實施例中，翼包含16個2'-F。在一些實施例中，翼包含17個2'-F。在一些實施例中，翼包含18個2'-F。在一些實施例中，翼包含19個2'-F。在一些實施例中，翼包含20個2'-F。在一些實施例中，翼包含21個2'-F。在一些實施例中，翼包含22個2'-F。在一些實施例中，翼包含23個2'-F。在一些實施例中，翼包含24個2'-F。在一些實施例中，翼包含25個2'-F。在一些實施例中，翼包含30個2'-F。在一些實施例中，翼包含35個2'-F。

在一些實施例中，翼包含一或多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含二個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含三個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含四個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含五個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含六個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含七個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含八個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含九個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含十個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含11個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含12個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含13個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含14個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含15個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含16個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含17個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包

含18個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含19個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含20個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含21個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含22個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含23個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含24個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含25個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含30個或更多個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含35個或更多個連續2'-F。

在一些實施例中，翼包含一個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含二個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含三個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含四個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含五個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含六個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含七個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含八個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含九個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含十個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含11個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含12個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含13個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含14個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含15個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含16個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含17個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含18個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含19個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含20個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含21個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含22個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含23個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含24個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含25個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含30個連續2'-F。在一些實施例中，翼包含35個連續2'-F。

在一些實施例中，翼-核心-翼(亦即，X-Y-X)基元用數字表示為例如5-10-4，意謂連接至核心之5'端的翼之長度為5個鹼基，核心區之長度為10個鹼基，且連接至核心之3'端的翼區之長度為4個鹼基。在一些實施例中，翼-核心-翼基元為以下中之任一者：例如2-16-2、3-14-3、4-12-4、5-10-5、2-9-6、3-9-3、3-9-4、3-9-5、4-7-4、4-9-3、4-9-4、4-9-5、4-10-5、4-11-4、4-11-5、5-7-5、5-8-6、8-7-5、7-7-6、5-9-3、5-9-5、5-10-4、5-10-5、6-7-6、6-8-5及6-9-2等。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為7-7-6。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為8-7-5。

在一些實施例中，翼-核心基元為5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。在一些實施例中，核心-翼基元為5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。

在一些實施例中，該等翼-核心-翼(亦即，X-Y-X)基元之所提供寡核苷酸之核苷間鍵聯皆為經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，該等翼-核心-翼(亦即，X-Y-X)基元之所提供寡核苷酸之核苷間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，該等翼-核心-翼基元之所提供寡核苷酸之對掌性核苷酸間鍵聯為至少約10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%或90%經修飾之對掌性磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，該等翼-核心-翼基元之所提供寡核苷酸之對掌性核苷酸間鍵聯為至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，該等翼-核心-翼基元之所提供寡核苷酸之對掌性核苷酸間鍵聯為至少約10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%或90%呈*Sp*構形之對掌性硫代磷酸

酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼-核心-翼基元之各翼區視情況含有經修飾之對掌性磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之各翼區視情況含有對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之各翼區含有對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之二個翼區具有相同核苷酸間鍵聯立體化學。在一些實施例中，二個翼區具有不同核苷酸間鍵聯立體化學。在一些實施例中，翼中之各核苷酸間鍵聯獨立地為對掌性核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區視情況含有經修飾之對掌性磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區視情況含有對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為(*S*p)m*R*p或*R*p(*S*p)m，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為(*S*p)m*R*p或*R*p(*S*p)m，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為(*S*p)m*R*p，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為*R*p(*S*p)m，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為(*S*p)m*R*p或*R*p(*S*p)m，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立

體化學之重複模式，其中重複模式為(*S*p)m*R*p，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為*R*p(*S*p)m，其中m為1-50。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為包含至少33%呈S構形之核苷酸間鍵聯的基元。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為包含至少50%呈S構形之核苷酸間鍵聯的基元。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為包含至少66%呈S構形之核苷酸間鍵聯的基元。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為選自之*R*p*R*p*S*p及*S*p*S*p*R*p之重複三元基元。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為重複的*R*p*R*p*S*p。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區具有核苷酸間鍵聯立體化學之重複模式，其中重複模式為重複的*S*p*S*p*R*p。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)m*R*p或*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)m*R*p。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，

其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_2Rp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$(Rp)_2Rp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$RpSpRp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$SpRpRp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_2Rp$。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)mRp$或$Rp(Sp)m$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$Rp(Sp)m$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)mRp$。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$Rp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_2Rp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Rp)_2Rp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$RpSpRp(Sp)_2$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$SpRpRp(Sp)_2$。在一些

實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)_2Rp$。

如本文所定義，m為1-50。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2-50。在一些實施例中，m為2、3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，m為3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，m為4、5、6、7或8。在一些實施例中，m為5、6、7或8。在一些實施例中，m為6、7或8。在一些實施例中，m為7或8。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。在一些實施例中，m為4。在一些實施例中，m為5。在一些實施例中，m為6。在一些實施例中，m為7。在一些實施例中，m為8。在一些實施例中，m為9。在一些實施例中，m為10。在一些實施例中，m為11。在一些實施例中，m為12。在一些實施例中，m為13。在一些實施例中，m為14。在一些實施例中，m為15。在一些實施例中，m為16。在一些實施例中，m為17。在一些實施例中，m為18。在一些實施例中，m為19。在一些實施例中，m為20。在一些實施例中，m為21。在一些實施例中，m為22。在一些實施例中，m為23。在一些實施例中，m為24。在一些實施例中，m為25。在一些實施例中，m大於25。

在一些實施例中，重複模式為$(Sp)m(Rp)n$，其中n為1-10，且m獨立地如上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)m(Rp)n$。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含$(Sp)m(Rp)n$。在一些實施例中，重複模式為$(Rp)n(Sp)m$，其中n為1-10，且m獨立地如上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類

型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，(*R*p)n(*S*p)m為(*R*p)(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*S*p)n(*R*p)m為(*S*p)$_2$(*R*p)。

在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t。在一些實施例中，重複模式為(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t，其中n為1-10，t為1-50，且m如上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t。在一些實施例中，重複模式為(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m，其中n為1-10，t為1-50，且m如上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。

在一些實施例中，重複模式為(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m，其中n為1-10，t為1-50，*N*p獨立地為*R*p或*S*p，且m如上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，重複模式為(*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t，其中n為1-10，t為1-50，*N*p獨立地為*R*p或*S*p，且m如

上文所定義且如本文所述。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其主鏈對掌性中心模式包含(*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t。在一些實施例中，本發明提供一種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物，其核心區中之主鏈對掌性中心模式包含(*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t。在一些實施例中，*N*p為*R*p。在一些實施例中，*N*p為*S*p。在一些實施例中，所有*N*p皆相同。在一些實施例中，所有*N*p皆為*S*p。在一些實施例中，至少一個*N*p不同於另一個*N*p。在一些實施例中，t為2。

如本文所定義，n為1-10。在一些實施例中，n為1、2、3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2、3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，n為3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，n為4、5、6、7或8。在一些實施例中，n為5、6、7或8。在一些實施例中，n為6、7或8。在一些實施例中，n為7或8。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。在一些實施例中，n為6。在一些實施例中，n為7。在一些實施例中，n為8。在一些實施例中，n為9。在一些實施例中，n為10。

如本文所定義，t為1-50。在一些實施例中，t為1。在一些實施例中，t為2-50。在一些實施例中，t為2、3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，t為3、4、5、6、7或8。在一些實施例中，t為4、5、6、7或8。在一些實施例中，t為5、6、7或8。在一些實施例中，t為6、7或8。在一些實施例中，t為7或8。在一些實施例中，t為2。在一些實施例中，t為3。在一些實施例中，t為4。在一些實施例中，t為5。在一些實施例中，t為6。

在一些實施例中，t為7。在一些實施例中，t為8。在一些實施例中，t為9。在一些實施例中，t為10。在一些實施例中，t為11。在一些實施例中，t為12。在一些實施例中，t為13。在一些實施例中，t為14。在一些實施例中，t為15。在一些實施例中，t為16。在一些實施例中，t為17。在一些實施例中，t為18。在一些實施例中，t為19。在一些實施例中，t為20。在一些實施例中，t為21。在一些實施例中，t為22。在一些實施例中，t為23。在一些實施例中，t為24。在一些實施例中，t為25。在一些實施例中，t大於25。

在一些實施例中，m及t中之至少一者大於2。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於3。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於4。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於5。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於6。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於7。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於8。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於9。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於10。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於11。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於12。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於13。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於14。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於15。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於16。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於17。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於18。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於19。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於20。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於21。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於22。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於23。在一些實施例中，m及t中之至少一者大於24。在一些實施例中，m

及t中之至少一者大於25。

在一些實施例中，m及t中之每一者大於2。在一些實施例中，m及t中之每一者大於3。在一些實施例中，m及t中之每一者大於4。在一些實施例中，m及t中之每一者大於5。在一些實施例中，m及t中之每一者大於6。在一些實施例中，m及t中之每一者大於7。在一些實施例中，m及t中之每一者大於8。在一些實施例中，m及t中之每一者大於9。在一些實施例中，m及t中之每一者大於10。在一些實施例中，m及t中之每一者大於11。在一些實施例中，m及t中之每一者大於12。在一些實施例中，m及t中之每一者大於13。在一些實施例中，m及t中之每一者大於14。在一些實施例中，m及t中之每一者大於15。在一些實施例中，m及t中之每一者大於16。在一些實施例中，m及t中之每一者大於17。在一些實施例中，m及t中之每一者大於18。在一些實施例中，m及t中之每一者大於19。在一些實施例中，m及t中之每一者大於20。

在一些實施例中，m及t之總和大於3。在一些實施例中，m及t之總和大於4。在一些實施例中，m及t之總和大於5。在一些實施例中，m及t之總和大於6。在一些實施例中，m及t之總和大於7。在一些實施例中，m及t之總和大於8。在一些實施例中，m及t之總和大於9。在一些實施例中，m及t之總和大於10。在一些實施例中，m及t之總和大於11。在一些實施例中，m及t之總和大於12。在一些實施例中，m及t之總和大於13。在一些實施例中，m及t之總和大於14。在一些實施例中，m及t之總和大於15。在一些實施例中，m及t之總和大於16。在一些實施例中，m及t之總和大於17。在一些實施例中，m及t之總和大於18。在一些實施例中，m及t之總和大於19。在一些實施例中，m及t之總和大於20。在一些實施例

中，m及t之總和大於21。在一些實施例中，m及t之總和大於22。在一些實施例中，m及t之總和大於23。在一些實施例中，m及t之總和大於24。在一些實施例中，m及t之總和大於25。

在一些實施例中，n為1，且m及t中之至少一者大於1。在一些實施例中，n為1且m及t各自獨立地大於1。在一些實施例中，m>n且t>n。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為*S*p*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*N*p)t*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*N*p)$_2$*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*R*p)$_2$*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為*R*p*S*p*R*p(*S*p)m。在一些實施例中，(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m為*S*p*R*p*R*p(*S*p)m。

在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為*S*p*R*p*S*p*S*p。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_3$*R*p(*S*p)$_3$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_t$*R*p(*S*p)$_5$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為*S*p*R*p(*S*p)$_5$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)$_5$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_3$*R*p(*S*p)$_5$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_5$。在一些實施例中，(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m為(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_5$。

在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為(*S*p)$_2$*R*p(*S*p)$_2$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為(*S*p)$_3$*R*p(*S*p)$_3$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為(*S*p)$_m$*R*p(*S*p)$_5$。在

一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為$(Sp)_2Rp(Sp)_5$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為$(Sp)_3Rp(Sp)_5$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為$(Sp)_4Rp(Sp)_5$。在一些實施例中，(*S*p)m(*R*p)n(*S*p)t為$(Sp)_5Rp(Sp)_5$。

在一些實施例中，核心區包含至少一個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少一個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少一個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少一個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含僅一個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區基元包含至少二個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少二個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少二個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少三個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少三個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少三個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少三個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少4、5、6、7、8、9或10個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少4、5、6、7、8、9或10個*R*p核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少4、5、6、7、8、9或10個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，翼-核心-翼基元之核心區包含至少4、5、6、7、8、9或10個*R*p硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，翼區包含不同於核心區之糖部分2'修飾。在一些實施例中，翼區包含不同於核心區之相同類型的2'修飾。在一些實施例中，

翼區包含不存在於核心區之2'-F。在一些實施例中，翼區包含不存在核心區之2'-F模式。在一些實施例中，翼區包含不同於核心區之2'-F含量。在一些實施例中，含量為絕對的，如藉由2'-F修飾之數目所量測。在一些實施例中，含量為相對的，如藉由2'-F修飾之百分比所量測。在一些實施例中，翼區不同於核心區，在於其含有2'修飾少於核心區中所呈現的，如藉由該等2'修飾之數目及/或百分比所量測。在一些實施例中，翼區含有2'-OR^1修飾少於核心區。在一些實施例中，翼區含有2'-OMe修飾少於核心區。在一些實施例中，翼區不同於核心區，在於其含有未經修飾之糖部分少於核心區中所呈現的，如藉由該等2'修飾之數目及/或百分比所量測。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含二個或更多個翼區及一核心區，舉例而言，所提供之寡核苷酸可包含翼-核心-翼結構。在一些實施例中，各翼區包含不同於核心區之糖部分2'修飾。在一些實施例中，各翼區包含不同於核心區之相同類型的2'修飾。在一些實施例中，各翼區包含不存在於核心區之2'-F。在一些實施例中，各翼區包含不存在核心區之2'-F模式。在一些實施例中，各翼區包含不同於核心區之2'-F含量。在一些實施例中，含量為絕對的，如藉由2'-F修飾之數目所量測。在一些實施例中，含量為相對的，如藉由2'-F修飾之百分比所量測。在一些實施例中，各翼區不同於核心區，因為其所含2'修飾少於核心區中所呈現的，如藉由該等2'修飾之數目及/或百分比所量測。在一些實施例中，各翼區所含2'-OR^1修飾少於核心區中。在一些實施例中，各翼區所含2'-OMe修飾少於核心區中。在一些實施例中，各翼區不同於核心區，因為其所含未經修飾之糖部分少於核心區中所呈現的，如藉由該等2'修飾之數目及/或百分比所量測。

在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-OR^1修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-MOE修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-F修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-OMe修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中核心區中之殘基為2'-去氧核苷殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中所有核苷酸間鍵聯皆為硫代磷酸酯鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'修飾之殘基，核心區中之殘基為2'-去氧核苷殘基，且核心區中之所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-OR^1修飾之殘基，核心區中之殘基為2'-去氧核苷殘基，且核心區中之所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-MOE修飾之殘基，核心區中之殘基為2'-去氧核苷殘基，且核心區中之所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中各翼區之殘基為經2'-OMe修飾之殘基，核心區中之殘基為2'-去氧核苷殘基，且核心區中之所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯鍵聯。

在一些實施例中，在「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心基元為在「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾

之殘基的基元。在某些實施例中，核心-翼基元為在「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾之殘基的基元。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為在各「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾之殘基的基元。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中在各「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾之殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中核心「Y」區中之殘基為2'-去氧核苷殘基。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中所有核苷酸間鍵聯皆為硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在某些實施例中，翼-核心-翼基元為5-10-5基元，其中在各「X」翼區之殘基不為經2'-MOE修飾之殘基，核心「Y」區中之殘基為2'-去氧核苷，且所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯為對掌性硫代磷酸酯鍵聯，亦即硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所有經修飾之對掌性磷酸酯鍵聯為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區中至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些

實施例中，核心區中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*S*p構形。

在一些實施例中，核心區中至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。在一些實施例中，核心區中至少約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*R*p構形。

在一些實施例中，核心區中小於約10%、20%、30%、40%、50%、

60%、70%、80%或90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約10%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約20%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約30%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約40%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約50%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約60%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約70%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約80%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約90%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區中小於約95%對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯具有*Rp*構形。在一些實施例中，核心區具有僅一個*Rp*對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，核心區具有僅一個*Rp*對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯，其中所有核苷酸間鍵聯皆為對掌性硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為嵌段體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為交替體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為包含交替嵌段之交替體。在一些實施例中，嵌段體或交替體可由化學修飾(包括存在或不存在)定義，例如鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾、立體化學等。嵌段及/或交替單元的例示性化學修飾、立體化學及其模式包括(但不限於)本發明中所述之彼等，諸如關於翼、核心、寡核苷酸等所描述之彼等。在一些實施例中，嵌段體包含..SS..RR..SS..RR..之模式。在一

些實施例中，交替體包含SRSRSRSR之模式。

在一些實施例中，例如翼、核心、嵌段之主鏈對掌性中心模式包含一或多個(*R*p)p(*S*p)x(*R*p)q(*S*p)y，其中p、x、q、y各自獨立地為0-50，p + q >0，且x+y >0。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含重複的(*S*p)m(*R*p)n、(*R*p)n(*S*p)m、(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m或(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m單元。在一些實施例中，重複單元為(*S*p)m(*R*p)n。在一些實施例中，重複單元為*S*p*R*p。在一些實施例中，重複單元為*S*p*S*p*R*p。在一些實施例中，重複單元為*S*p*R*p*R*p。在一些實施例中，重複單元為*R*p*R*p*S*p。在一些實施例中，重複單元為(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，重複單元為(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m。在一些實施例中，重複單元為(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)x-(全*R*p或全*S*p)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)-(全*R*p或全*S*p)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p)x-(全*S*p)-(*R*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p)-(全*S*p)-(*R*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)x-(全*R*p)-(*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*S*p)-(全*R*p)-(*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)x-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)x-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式包含(*R*p/*S*p)-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)。

在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)x-(全*R*p或全*S*p)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(全*R*p或全*S*p)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p)x-(全*S*p)-(*R*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p)-(全*S*p)-(*R*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)x-(全*R*p)-(*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*S*p)-(全*R*p)-(*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)x-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(重複的(*S*p)m(*R*p)n)-(*R*p/*S*p)。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)x-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)y。在一些實施例中，所提供之主鏈對掌性中心模式為(*R*p/*S*p)-(重複的*S*p*S*p*R*p)-(*R*p/*S*p)。

一般技術者瞭解，所提供之組合物及方法可靶向目標轉錄物之各種區域。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列包含內含子序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列包含外顯子序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列包含內含子及外顯子序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列包含跨越剪接位點之序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列包含存在於以下各者中或包含以下各者之序列：5'剪接位點、分支點序列(BPS)、多聚嘧啶區(py tact)、3'剪接位點、內含子剪接靜止子(ISS)、外顯子剪接靜止子(ESS)、內含子剪接強化子(ISE)及/或外顯子剪接強化子。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列為內含子序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列為外顯子序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列為跨越剪接位點

之序列。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列為存在於以下各者中或包含以下各者之序列：5'剪接位點、分支點序列(BPS)、多聚嘧啶區(py tact)、3'剪接位點、內含子剪接靜止子(ISS)、外顯子剪接靜止子(ESS)、內含子剪接強化子(ISE)及/或外顯子剪接強化子。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之鹼基序列為存在於以下各者中之序列：分支點序列(BPS)、多聚嘧啶區(py tact)、內含子剪接靜止子(ISS)、外顯子剪接靜止子(ESS)、內含子剪接強化子(ISE)及/或外顯子剪接強化子。

如一般熟習此項技術者所理解，所提供之寡核苷酸及組合物尤其可靶向大量核酸聚合物。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及組合物可靶向核酸序列之轉錄物，其中寡核苷酸之共同鹼基序列(例如，某一寡核苷酸類型之鹼基序列)包含或為與轉錄物之序列互補的序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與目標序列互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為與目標序列互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與目標序列100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與目標序列100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為與目標序列100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含或為與目標序列互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含與目標序列互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列為與目標序列%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含或為與目標序列100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含與目標序列100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列為與目標序列100%互補之序列。

在一些實施例中，如本發明中所描述，所提供之寡核苷酸及組合物

可提供新裂解模式、較高裂解速率、較高裂解程度、較高裂解選擇性等。在一些實施例中，所提供組合物可選擇性抑制(例如，裂解)來自目標核酸序列之轉錄物，針對該目標核酸序列，在個體或群體內存在一或多個類似序列，目標序列及其類似序列各自含有特異性核苷酸特徵序列元件，該元件相對於類似序列定義目標序列。在一些實施例中，舉例而言，目標序列為野生型對偶基因或基因之複本，且類似序列為具有非常類似鹼基序列之序列，例如具有SNP、突變等之序列；在一些實施例中，特徵序列元件相對於類似序列定義目標序列：舉例而言，當目標序列為導致亨廷頓氏病之在rs362307處含T (在相應RNA中為U；非致病對偶基因為C)的對偶基因時，特徵序列包含此SNP。

在一些實施例中，類似序列與目標序列具有大於60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之序列同源性。在一些實施例中，目標序列為包含一或多個突變及/或SNP之核酸序列之致病複本，且類似序列為不致病之複本(野生型)。在一些實施例中，目標序列包含突變，其中類似序列為相應野生型序列。在一些實施例中，目標序列為突變型對偶基因，而類似序列為野生型對偶基因。在一些實施例中，目標序列包含與致病對偶基因相關之SNP，而類似序列包含與致病對偶基因不相關之相同SNP。在一些實施例中，目標序列中與所提供之寡核苷酸組合物之共同鹼基序列互補的區域與類似序列之對應區具有大於60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之序列同源性。在一些實施例中，目標序列中與所提供之寡核苷酸組合物之共同鹼基序列互補的區域與類似序列之對應區相差小於5個、小於4個、小於3

個、小於2個或僅1個鹼基對。在一些實施例中，目標序列中與所提供之寡核苷酸組合物之共同鹼基序列互補的區域與類似序列之對應區僅突變位點或SNP位點不同。在一些實施例中，目標序列中與所提供之寡核苷酸組合物之共同鹼基序列互補的區域與類似序列之對應區僅突變位點不同。在一些實施例中，目標序列中與所提供之寡核苷酸組合物之共同鹼基序列互補的區域與類似序列之對應區僅SNP位點不同。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與特徵序列元件100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含與特徵序列元件100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為與特徵序列元件100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含或為與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列為與特徵序列元件互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含或為與特徵序列元件100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列包含與特徵序列元件100%互補之序列。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列為與特徵序列元件100%互補之序列。

在一些實施例中，特徵序列元件包含或為突變。在一些實施例中，特徵序列元件包含突變。在一些實施例中，特徵序列元件為突變。在一些實施例中，特徵序列元件包含或為點突變。在一些實施例中，特徵序列元件包含點突變。在一些實施例中，特徵序列元件為點突變。在一些實施例

中，特徵序列元件包含或為SNP。在一些實施例中，特徵序列元件包含SNP。在一些實施例中，特徵序列元件為SNP。

在一些實施例中，共同鹼基序列100%匹配目標序列，但其不100%匹配目標序列之類似序列。舉例而言，在一些實施例中，共同鹼基序列匹配目標核酸序列之致病複本或對偶基因中之突變，但不匹配突變位點之非致病複本或對偶基因；在一些其他實施例中，共同鹼基序列匹配目標核酸序列之致病對偶基因中之SNP，但不匹配相應位點之非致病對偶基因。在一些實施例中，核心中之共同鹼基序列100%匹配目標序列，但其不100%匹配目標序列之類似序列。舉例而言，在WV-1092中，其共同鹼基序列(及其核心中之共同鹼基序列)匹配在rs362307之致病U，但不匹配非致病(野生型)之C。

本發明尤其認識到，鹼基序列會對寡核苷酸特性造成影響。在一些實施例中，當採用具有某一鹼基序列之寡核苷酸抑制目標時，例如經由涉及核糖核酸酶H之路徑，該鹼基序列會對目標之裂解模式造成影響：舉例而言，在結構上類似(全硫代磷酸酯鍵聯，全立體無規)之寡核苷酸具有不同序列，可具有不同裂解模式。在一些實施例中，非立體無規寡核苷酸組合物(例如，在本發明中所提供之某些寡核苷酸組合物)之共同鹼基序列為以下鹼基序列，當應用於DNA寡核苷酸組合物(例如，ONT-415)或立體無規全硫代磷酸酯寡核苷酸組合物(例如，WV-905)時，DNA之裂解模式(DNA裂解模式)及/或立體無規全硫代磷酸酯組合物之裂解模式(立體無規裂解模式)具有在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近之裂解位點。在一些實施例中，在內部或在附近之裂解位點係在與共同序列之核心區互補之序列內。在一些實施例中，在內部或在附近之裂解位點係在與共同序列

之核心區100%互補之序列內。

在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在特徵序列元件內具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在特徵序列元件附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在特徵序列元件之突變或SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在突變附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。

在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在特徵序列元件內具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在特徵序列元件附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在特徵序列元件之突變或SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在突變附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其立體無規裂解模式中在SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。

在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA及/或立體無規裂解模式中在特徵序列元件之突變附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA及/或立體無規裂解模式中在突變附近具有

裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在突變附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，在突變附近之裂解位點係在突變處，亦即，裂解位點係在突變核苷酸之核苷酸間鍵聯處(例如，若突變係在目標序列GGGACGTCTT中之A處，則裂解係在A與C之間)。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸間鍵聯之裂解位點，其中0意謂在突變位點處裂解(例如，若突變係在目標序列GGGACGTCTT之A處，則遠離0個核苷酸間鍵聯之裂解係在A與C之間；遠離突變1個核苷酸間鍵聯之裂解位點在朝向5'遠離突變為在G與A之間或在朝向3'遠離突變為在C與G之間)。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附

近之裂解位點為朝向5'遠離突變0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變0個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠

離突變四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離突變五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離突變五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離突變五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。

在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA及/或立體無規裂解模式中在特徵序列元件之SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA及/或立體無規裂解模式中在SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，共同鹼基序列為在其DNA裂解模式中在SNP附近具有裂解位點的鹼基序列。在一些實施例中，在SNP附近之裂解位點係在SNP處，亦即，裂解位點係在SNP處之核苷酸之核苷酸間鍵聯處(例如，關於WV-905之目標，G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C，其包含rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrG**rU**<u>rG</u>rCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC (rs362307加粗)，裂解係在加粗rU與緊跟其後之加底線rG之間)。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸間鍵聯之裂解位點，其中0意謂在SNP處裂解(例如，關於WV-905之目標，G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C，其包含rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrG**rU**<u>rG</u>rCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC (rs362307加粗)，關於遠離0個核苷酸間鍵聯，裂解係在加粗rU與緊跟其後之加底線rG之間；遠離SNP (加底線：

rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC) 1個核苷酸間鍵聯之裂解位點係在朝向5'遠離SNP之rG與rU之間；或在朝向SNP(加底線：rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC)之3'端之rG與rC之間)。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0、1、2、3、4或5個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0、1、2、3或4個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0、1、2或3個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂

解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0、1或2個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP 0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP 0或1個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP 0個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP一個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP二個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP三個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠離SNP四個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為遠離SNP五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向5'遠離SNP五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。在一些實施例中，在附近之裂解位點為朝向3'遠

離SNP五個核苷酸間鍵聯之裂解位點。舉例而言，WV-905序列之立體無規裂解模式在SNP處(在CUGU與GCCC之間)、遠離二個核苷酸間鍵聯處(在GUCU與GUGC之間及在GUGC與CCUU之間)、遠離三個核苷酸間鍵聯處(在UGCC與CUUG之間)、遠離四個核苷酸間鍵聯處(在GCCC與UUGU之間及在AAGU與CUGU之間)及遠離五個核苷酸間鍵聯處(在CCCU與UGUG之間)具有裂解位點。

在一些實施例中，在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近(例如在突變、SNP等附近)之裂解位點為DNA及/或立體無規裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近之裂解位點為DNA裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在特徵序列元件內或在特徵序列元件附近之裂解位點為立體無規裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在突變附近之裂解位點為DNA裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在突變附近之裂解位點為立體無規裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在SNP附近之裂解位點為DNA裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，在SNP附近之裂解位點為立體無規裂解模式之主要裂解位點。在一些實施例中，主要裂解位點係在與共同序列之核心區互補之序列內。在一些實施例中，主要裂解位點係在與共同序列之核心區100%互補之序列內。

在一些實施例中，主要裂解位點為具有最多或第二多、第三多、第四多或第五多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有最多或第二多、第三多或第四多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有最多或第二多或第三多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有最多或第二多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有

最多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有第二多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有第三多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有第四多裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為具有第五多裂解之位點。

在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於5%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於10%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於15%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於20%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於25%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於30%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於35%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於40%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於45%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於50%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於55%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於60%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於65%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於70%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於75%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於80%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於85%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於90%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於91%裂解

之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於92%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於93%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於94%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於95%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於96%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於97%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於98%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生大於99%裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為發生100%裂解之位點。

在一些實施例中，主要裂解位點為大於5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%之目標裂解的位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於5%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於10%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於15%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於20%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於25%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於30%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於35%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於40%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於45%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於50%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於55%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於60%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於65%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於70%之

目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於75%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於80%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於85%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於90%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於91%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於92%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於93%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於94%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於95%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於96%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於97%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於98%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為大於99%之目標裂解之位點。在一些實施例中，主要裂解位點為100%之目標裂解之位點。在一些實施例中，裂解模式可不具有主要裂解位點，因為沒有位點達到絕對裂解臨限值位準。

如一般熟習此項技術者所瞭解，所提供之寡核苷酸組合物及方法具有如一般熟習此項技術者已知的各種用途。用於評定所提供之組合物及其特性及用途的方法亦為一般熟習此項技術者廣泛已知且實踐。例示性特性、用途及/或方法包括(但不限於) WO/2014/012081及WO/2015/107425中所述之彼等。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與核酸序列互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與核酸序列100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與致病核酸序列互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與致病核酸序列100%互補之序

列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與致病核酸序列之特徵序列元件互補的序列，該等特徵序列可區分致病核酸序列與非致病核酸序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與致病核酸序列之特徵序列元件100%互補的序列，該等特徵序列可區分致病核酸序列與非致病核酸序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與疾病相關之核酸序列互補的序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與疾病相關之核酸序列100%互補的序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與疾病相關之核酸序列之特徵序列元件互補的序列，該等特徵序列可區分疾病相關之核酸序列與非疾病相關之核酸序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與疾病相關之核酸序列之特徵序列元件100%互補的序列，該等特徵序列可區分疾病相關之核酸序列與非疾病相關之核酸序列。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與基因互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與基因100%互補之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與基因之特徵序列元件互補的序列，該等特徵序列可區分來自與該基因共用同源性之類似序列的基因。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與基因之特徵序列元件100%互補的序列，該等特徵序列可區分來自與該基因共用同源性之類似序列的基因。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與目標基因之特徵序列元件互補的序列，該等特徵序列包含不存在於該基因之其他複本中之突變，例如基因之野生型複本、基因之另一突變型複本等。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與目標基因之特徵序列元件100%互補的序列，該等特徵序列包含不存在於基因之其他複本中之突變，例如基因之野生型複本、基因之另一突變型複本等。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與包含SNP之序列互補的序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含或為與包含SNP之序列互補的序列，且共同鹼基序列與疾病相關之SNP 100%互補。舉例而言，在一些實施例中，共同鹼基序列與亨廷頓氏病相關(或導致該疾病)之對偶基因相關的SNP 100%互補。在一些實施例中，共同鹼基序列為WV-1092之共同鹼基序列，其與多位亨廷頓氏病患者中之致病對偶基因在rs362307處100%互補。在一些實施例中，SNP為rs362307。在一些實施例中，SNP為rs7685686。在一些實施例中，SNP為rs362268。在一些實施例中，SNP為rs362306。在一些實施例中，其他例示性SNP位點可為本發明中所揭示之任何亨廷頓位點。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列中之一或多個U經T置換，或反之亦然。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中所存在之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中所存在之序列，其中GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為GCCTCAGTCTGCTTCGCACC。

在一些實施例中，共同鹼基序列包含GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列。在一些實施例中，共

同鹼基序列包含GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列，其中GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGGCACAAGGGCACAGACTT。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為GCACAAGGGCACAGACTTCC。在一些實施例中，共同鹼基序列為CACAAGGGCACAGACTTCCA。在一些實施例中，共同鹼基序列為ACAAGGGCACAGACTTCCAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAAGGGCACAGACTTCCAAA。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列，其中GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為AGCAGCTGCAACCTGGCAAC。在一些實施例中，共同鹼基序列為GCAGCTGCAACCTGGCAACA。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAGCTGCAACCTGGCAACAA。在一些實施例中，共同鹼基序列為AGCTGCAACCTGGCAACAAC。在一些實施例中，共同鹼基序列為GCTGCAACCTGGCAACAACC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中所存在之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中所存在之序列，其中

GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGGCCAACAGCCAGCCTGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGGCCAACAGCCAGCCTGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGCCAACAGCCAGCCTGCAG。在一些實施例中，共同鹼基序列為GCCAACAGCCAGCCTGCAGG。在一些實施例中，共同鹼基序列為CCAACAGCCAGCCTGCAGGA。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAACAGCCAGCCTGCAGGAG。在一些實施例中，共同鹼基序列為AACAGCCAGCCTGCAGGAGG。在一些實施例中，共同鹼基序列包含ATTAATAAATTGTCATCACC中所存在之序列。在一些實施例中，共同鹼基序列包含ATTAATAAATTGTCATCACC中所存在之序列，其中ATTAATAAATTGTCATCACC中所存在之序列包含至少15個核苷酸。在一些實施例中，共同鹼基序列為ATTAATAAATTGTCATCACC。在一些實施例中，共同鹼基序列為ATTAATAAATTGTCATCACC。在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列包含CAAGGAAGAUGGCAU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AAGGAAGAUGGCAUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含CAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含

CAAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含CAAGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGGAAGAUGGCAUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAAGGAAGAUGGCAU。在一些實施例中，共同鹼基序列為AGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAAGGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AGGAAGAUGGCAUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含CAAGGAAGAUGGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列包含AAGGAAGAUGGCAU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列包含GAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列包含

AAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，共同鹼基序列為AGGAAGAUGGCAUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGC。在一些實施例中，共同鹼基序列為CAAGGAAGAUGGCA。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGGAAGAUGGCAU。在一些實施例中，共同鹼基序列為GGAAGAUGGCAUUU。在一些實施例中，共同鹼基序列為GAAGAUGGCAUUUC。在一些實施例中，共同鹼基序列為AAGAUGGCAUUUCU。

在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯具有式I結構。在一些實施例中，對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。在一些實施例中，所提供組合物之單一寡核苷酸中之各對掌性核苷酸間鍵聯獨立地具有式I結構。在一些實施例中，所提供組合物之單一寡核苷酸中之各對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。

在一些實施例中，本發明寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，本發明寡核苷酸包含一或多個經修飾之鹼基部分。如一般技術者所知及在本發明中所述，可向糖及/或部分中引入各種修飾。舉例而言，在一些實施例中，修飾為US9006198、WO2014/012081及WO/2015/107425中所述之修飾，其中之每一者的糖及鹼基修飾以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，糖修飾為2'修飾。常用2'修飾包括(但不限於) 2'-OR^1，其中R^1不為氫。在一些實施例中，修飾為2'-OR，其中R為視情況經取代之脂族基。在一些實施例中，修飾為2'-OMe。在一些實施例中，修飾為2'-*O*-MOE。在一些實施例中，本發明證明，特定對掌性純核苷酸間

鍵聯之包含及/或定位可提供類似於或優於經由使用經修飾之主鏈鍵聯、鹼基及/或糖達成之穩定性改良的穩定性改良。在一些實施例中，所提供組合物之所提供單一寡核苷酸在糖上無修飾。在一些實施例中，所提供組合物之所提供單一寡核苷酸在糖之2'位置上無修飾(亦即，在2'位置處之二個基團為-H/-H或-H/-OH)。在一些實施例中，所提供組合物之所提供單一寡核苷酸不具有任何2'-MOE修飾。

在一些實施例中，2'修飾為-O-L-或-L-，其將糖部分之2'-碳連接至糖部分之另一個碳。在一些實施例中，2'修飾為-O-L-或-L-，其將糖部分之2'-碳連接至糖部分之4'-碳。在一些實施例中，2'修飾為*S*-cEt。在一些實施例中，經修飾之糖部分為LNA部分。

在一些實施例中，2'修飾為-F。在一些實施例中，2'修飾為FANA。在一些實施例中，2'修飾為FRNA。

在一些實施例中，糖修飾為5'修飾，例如*R*-5'-Me、*S*-5'-Me等。

在一些實施例中，糖修飾改變糖環之大小。在一些實施例中，糖修飾為FHNA中之糖部分。

在一些實施例中，糖修飾用另一環或非環部分置換糖部分。該等部分之實例為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於) N-嗎啉基(視情況具有其二胺基磷酸酯鍵聯)、二醇核酸等中所用之彼等。

在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約25%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約30%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約35%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約40%呈*S*p組態之

核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約45%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約50%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約55%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約60%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約65%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約70%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約75%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約80%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約85%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸具有至少約90%呈*S*p組態之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供組合物中之寡核苷酸不為選自$T_kT_k{}^mC_kAGT^mCATGA^mCT_kT^mC_k{}^mC_k$之寡核苷酸，其中後置有下標『k』之各核苷表示(S)-cEt修飾，R為*R*p硫代磷酸酯鍵聯，S為*S*p硫代磷酸酯鍵聯，各^mC為經5-甲基胞嘧啶修飾之核苷，且所有核苷間鍵聯皆為硫代磷酸酯(PS)，其立體化學模式選自RSSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、

RRSSRSRRRR、RRSRSRRSSS、RRSRSSSRRR、RSRRRRSRSR、SSRSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSSRSS、RRRSSRRSRS、SRRSSRRSRS、RRRRSRSRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRR及SSSSSSSSSS。

在一些實施例中，所提供組合物中之單一寡核苷酸不為選自$T_kT_k^mC_kAGT^mCATGA^mCTT_k^mC_k^mC_k$之寡核苷酸，其中後置有下標『k』之各核苷表示(S)-cEt修飾，R為*Rp*硫代磷酸酯鍵聯，S為*Sp*硫代磷酸酯鍵聯，各^mC為經5-甲基胞嘧啶修飾之核苷，且所有核心核苷間鍵聯皆為硫代磷酸酯(PS)，其立體化學模式選自：RSSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、RRSSRSRRRR、RRSRSRRSSS、RRSRSSSRRR、RSRRRRSRSR、SSRSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSSRSS、RRRSSRRSRS、SRRSSRRSRS、RRRRSRSRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRR及SSSSSSSSSS。

對掌性受控寡核苷酸及對掌性受控寡核苷酸組合物

本發明提供對掌性受控寡核苷酸，及具有高粗產物純度及高非對映異構純度之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸，及具有高粗產物純度之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸，及具有高非對映異構純度之對掌性受控寡核苷酸組合物。

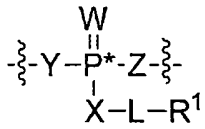
在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物為某一寡核苷酸類型之基本上純製劑，因為該組合物中不為該寡核苷酸類型之寡核苷酸為來自該寡核苷酸類型之製備製程，在一些情況下，在某些純化程序之後的雜質。

在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個就對掌性鍵聯磷而言之非對映異構性純核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個具有式**I**結構之非對映異構性純核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個就對掌性鍵聯磷而言之非對映異構性純核苷酸間鍵聯及一或多個磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個具有式**I**結構之非對映異構性純核苷酸間鍵聯及一或多個磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個具有式**I-c**結構之非對映異構性純核苷酸間鍵聯及一或多個磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，該等寡核苷酸係藉由使用如本申請案中所述之立體選擇性寡核苷酸合成來製備，其用於就對掌性鍵聯磷而言形成經預設計之非對映異構性純核苷酸間鍵聯。舉例而言，在(*R*p/*S*p, *R*p/*S*p, *R*p/*S*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGs1Cs1As1CsC]之一個例示性寡核苷酸中，前三個核苷酸間鍵聯係使用傳統的寡核苷酸合成方法構築，且非對映異構性純核苷酸間鍵聯係如本申請案中所述在立體化學控制下構築。例示性核苷酸間鍵聯包括具有式**I**結構之彼等核苷酸間鍵聯，在下文中進行進一步描述。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核

苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者相對於彼此而言具有不同的立體化學及/或不同的P修飾。在某些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之至少二個個別核苷酸間鍵聯具有相對於彼此不同的P修飾。在某些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的P修飾，且其中對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯。在某些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的P修飾，且其中對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個硫代磷酸二酯核苷酸間鍵聯。在某些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的P修飾，且其中對掌性受控寡核苷酸包含至少一個硫代磷酸三酯核苷酸間鍵聯。在某些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的P修飾，且其中對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個硫代磷酸三酯核苷酸間鍵聯。

在某些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式I結構：



(I)

其中各變數如下文所定義及描述。在一些實施例中，式I之鍵聯為對掌性的。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個式I之經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個式I之經修飾之核苷酸間鍵聯，

且其中寡核苷酸內之個別式I之核苷酸間鍵聯具有相對於彼此不同的P修飾。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個式I之經修飾之核苷酸間鍵聯，且其中寡核苷酸內之個別式I之核苷酸間鍵聯具有相對於彼此不同的-X-L-R^1。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個式I之經修飾之核苷酸間鍵聯，且其中寡核苷酸內之個別式I之核苷酸間鍵聯具有相對於彼此不同的X。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個式I之經修飾之核苷酸間鍵聯，且其中寡核苷酸內之個別式I之核苷酸間鍵聯具有相對於彼此不同的-L-R^1。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為所提供組合物中特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為所提供組合物中具有共同鹼基序列及長度、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為具有特定寡核苷酸類型之對掌性受控組合物中之寡核苷酸，且對掌性受控寡核苷酸具有該類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為所提供之包含預定含量之複數個共用共同鹼基序列、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式的寡核苷酸的組合物中之寡核苷酸，且對掌性受控寡核苷酸共用共同鹼基序列、共同主鏈鍵聯模式及共同主鏈對掌性中心模式。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者相對於彼此而言具有不同的立體化學及/或不同的P修飾。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的立體化學，且其中對掌性受控寡核苷酸之結構的至少一部分的特

徵在於交替立體化學之重複模式。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的P修飾，不同之處在於在其-XLR^1部分中其具有不同X原子，及/或在其-XLR^1部分中其具有不同L基團，及/或在其-XLR^1部分中其具有不同R^1原子。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其中寡核苷酸內之個別核苷酸間鍵聯中之至少兩者具有相對於彼此不同的立體化學及/或不同P修飾且寡核苷酸具有由下式表示之結構：

$[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]$

其中：

各R^B獨立地表示在鍵聯磷處具有R組態之核苷酸單元嵌段；

各S^B獨立地表示在鍵聯磷處具有S組態之核苷酸單元嵌段；

n1至ny中之每一者為零或整數，其要求為至少一個奇數n及至少一個偶數n必須不為零，使得寡核苷酸包括至少二個相對於彼此具有不同立體化學的個別核苷酸間鍵聯；且

其中n1至ny之總和介於2與200之間，且在一些實施例中，介於選自由2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更大組成之群的下限與選自由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及200組成之群的上限之間，且上限大於下限。

在一些此類實施例中，各n具有相同值；在一些實施例中，各偶數n與各另一偶數n具有相同值；在一些實施例中，各奇數n與各另一奇數n具

有相同值；在一些實施例中，至少二個偶數n具有不同彼此的值；在一些實施例中，至少二個奇數n具有不同彼此的值。

在一些實施例中，至少二個相鄰n彼此相等，使得所提供之寡核苷酸包括相等長度之S立體化學鍵聯及R立體化學鍵聯之相鄰嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包括相等長度之S及R立體化學鍵聯之重複嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包括S及R立體化學鍵聯之重複嵌段，其中至少二個此類嵌段具有彼此不同之長度；在一些此類實施例中，各S立體化學嵌段具有相同長度，且具有與各R立體化學長度不同的長度，各R立體化學長度可視情況為彼此相同的長度。

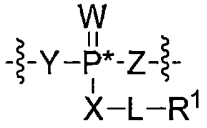
在一些實施例中，至少二個隔一個相鄰(skip-adjacent)之n彼此相等，使得所提供之寡核苷酸包括至少二個長度彼此相等且由另一立體化學鍵聯嵌段隔開的第一立體化學鍵聯嵌段，該間隔嵌段可具有與第一立體化學嵌段相同的長度或不同的長度。

在一些實施例中，與所提供之寡核苷酸末端之鍵聯嵌段相關的n具有相同長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有相同鍵聯立體化學之末端嵌段。在一些此類實施例中，末端嵌段由另一鍵聯立體化學之中間嵌段彼此隔開。

在一些實施例中，所提供之式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]之寡核苷酸為立體嵌段體。在一些實施例中，所提供之式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]之寡核苷酸為立體跳過體。在一些實施例中，所提供之式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]之寡核苷酸為立體交替體。在一些實施例中，所提供之式[$S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny$]之寡核苷酸為間隔體。

在一些實施例中，所提供之式[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]之寡核苷酸具有以上所述模式中之任一者且進一步包含P修飾模式。舉例而言，在一些實施例中，所提供之式[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]之寡核苷酸為立體跳過體及P修飾跳過體。在一些實施例中，所提供之式[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]之寡核苷酸為立體嵌段體及P修飾交替體。在一些實施例中，所提供之式[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]之寡核苷酸為立體交替體及P修飾嵌段體。

在一些實施例中，所提供之式[S^Bn1R^Bn2S^Bn3R^Bn4...S^BnxR^Bny]之寡核苷酸為對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個獨立地具有式I結構之經修飾之核苷酸間鍵聯：



(I)

其中：

P*為不對稱磷原子且為*R*p或*S*p；

W為O、S或Se；

X、Y及Z各自獨立地為-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基之視情況經取代之基團；且

各 $-\lesssim-$ 獨立地表示與核苷之連接。在一些實施例中，L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸

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-；

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R，或：

同一氮上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環，或

同一碳上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基之視情況經取代之二價環；

各R獨立地為氫或選自C$_1$-C$_6$脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團；且

各$-\!\!\!

聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少二個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少三個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少四個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少五個硫代磷酸三酯鍵聯。該等經修飾之核苷酸間磷鍵聯之實例進一步描述於本文中。

在一些實施例中，硫代磷酸三酯鍵聯包含對掌性助劑，其例如用於控制反應之立體選擇性。在一些實施例中，硫代磷酸三酯鍵聯不包含對掌性助劑。在一些實施例中，有目的地維持硫代磷酸三酯鍵聯直至投與給個體及/或在投與給個體期間有目的地維持硫代磷酸三酯鍵聯。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸連結至固體載體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸自固體載體裂解。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少二個連續的經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少二個連續硫代磷酸三酯核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為嵌段體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為立體嵌段體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為P修飾嵌段體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為鍵聯嵌

段體。

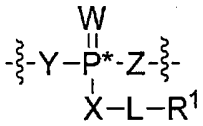
在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為交替體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為立體交替體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為P修飾交替體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為鍵聯交替體。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為單聚體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為立體單聚體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為P修飾單聚體。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為鍵聯單聚體。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為間隔體。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為跳過體。

在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸，其包含一或多個獨立地具有式**I**結構之經修飾之核苷酸間鍵聯：



(I)

其中：

P*為不對稱磷原子且為*R*p或*S*p；

W為O、S或Se；

X、Y及Z各自獨立地為-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基之視情況經取代之基團；且

各 —≋— 獨立地表示與核苷之連接。

在一些實施例中，L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —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-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —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-；

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

同一氮上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環，或

同一碳上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基之視情況經取代之二價環；

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團；且

各 $-\overset{}{\underset{}{\lesssim}}-$ 獨立地表示與核苷之連接。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸間磷鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少二個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少三個硫代磷

酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少四個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少五個硫代磷酸三酯鍵聯。例示性經修飾之核苷酸間磷鍵聯進一步描述於本文中。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含不同的核苷酸間磷鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少二個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少三個硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少四個硫代磷酸三酯鍵聯。

在一些實施例中，P*為不對稱磷原子且為*R*p或*S*p。在一些實施例中，P*為*R*p。在其他實施例中，P*為*S*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含一或多個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中各P*獨立地為*R*p或*S*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含一或多個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中各P*為*R*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含一或多個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中各P*為*S*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中P*為*R*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中P*為*S*p。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中P*為*R*p；及至少一個式**I**之核苷酸間鍵聯，其中P*為*S*p。

在一些實施例中，W為O、S或Se。在一些實施例中，W為O。在一些實施例中，W為S。在一些實施例中，W為Se。在一些實施例中，寡核

苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中W為O。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中W為S。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中W為Se。

在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中W為O。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中W為S。

在一些實施例中，各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

在一些實施例中，R為視情況經取代之C_1-C_6脂族基。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R為視情況經取代之直鏈或分支鏈己基。在一些實施例中，R為視情況經取代之直鏈或分支鏈戊基。在一些實施例中，R為視情況經取代之直鏈或分支鏈丁基。在一些實施例中，R為視情況經取代之直鏈或分支鏈丙基。在一些實施例中，R為視情況經取代之乙基。在一些實施例中，R為視情況經取代之甲基。

在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為經取代之苯基。在一些實施例中，R為苯基。

在一些實施例中，R為視情況經取代之碳環基。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，R為視情況經取代之單環碳環基。在一些實施例中，R為視情況經取代之環庚基。在一些實施例中，R為視情況經取代之環己基。在一些實施例中，R為視情況經取代之環戊基。在一些實施例中，R為視情況經取代之環丁基。在一些實施例

中，R為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，R為視情況經取代之雙環碳環基。

在一些實施例中，R為視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R為視情況經取代之雙環芳基環。

在一些實施例中，R為視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、硫或氧之雜原子的視情況經取代之5-6員單環雜芳基環。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的經取代之5-6員單環雜芳基環。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、硫或氧之雜原子的未經取代之5-6員單環雜芳基環。

在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員單環雜芳基環。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員單環雜芳基環。

在一些實施例中，R為具有1個選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員單環雜芳基環。在一些實施例中，R係選自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

在一些實施例中，R為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基環。在某些實施例中，R為具有1個氮原子及另一個選自硫或氧之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基環。例示性R基包括視情況經取代之吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基或異噁唑基。

在一些實施例中，R為具有1-3個氮原子之6員雜芳基環。在其他實施例中，R為具有1-2個氮原子之視情況經取代之6員雜芳基環。在一些實施例中，R為具有2個氮原子之視情況經取代之6員雜芳基環。在某些實施例

中，R為具有1個氮之視情況經取代之6員雜芳基環。例示性R基包括視情況經取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基或四嗪基。

在某些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在其他實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在某些實施例中，R為具有1個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R為視情況經取代之吲哚基。在一些實施例中，R為視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基。在某些實施例中，R為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R為視情況經取代之氮雜吲哚基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯并咪唑基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯并噁唑基。在一些實施例中，R為視情況經取代之吲唑基。在某些實施例中，R為具有3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。

在某些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在其他實施例中，R為具有1個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R為視情況經取代之喹啉基。在一些實施例中，R為視情況經取代之異喹啉基。根據一個態樣，R為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。

在一些實施例中，R為喹唑啉或喹喏啉。

在一些實施例中，R為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。

在一些實施例中，R為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有2個氧原子的視情況經取代之6員部分不飽和雜環。

在某些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環。在某些實施例中，R為環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜環庚烷基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、硫雜環丙烷基、硫雜環丁烷基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、硫雜環庚烷基、二氧戊環基、氧硫雜環戊烷基、噁唑啶基、咪唑啶基、噻唑啶基、二硫雜環戊烷基、二氧雜環己烷基、嗎啉基、氧硫雜環己烷基、哌嗪基、硫嗎啉基、二噻烷基、二氧雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氧硫雜環庚基、二硫雜環庚基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃酮基、四氫哌喃酮基、氧雜環庚酮基、吡咯啶酮基、哌啶酮基、氮雜環庚酮基、二氫噻吩酮基、四氫硫哌喃酮基、硫雜環庚酮基、噁唑啶酮基、氧氮雜環己酮基、氧氮雜環庚酮基、二氧雜環戊酮基、二氧

雜環己酮基、二氧雜環庚酮基、氧硫雜環戊酮基、氧雜噻喃酮基、氧硫雜環庚酮基、噻唑啶酮基、噻嗪酮基、硫氮雜環庚酮基、咪唑啶酮基、四氫嘧啶酮基、二氮雜環庚酮基、咪唑啶二酮基、噁唑啶二酮基、噻唑啶二酮基、二氧雜環戊烷二酮基、氧硫雜環戊烷二酮基、哌嗪二酮基、嗎啉二酮基、硫嗎啉二酮基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫噻吩基或四氫硫哌喃基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員飽和或部分不飽和雜環。

在某些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-6員部分不飽和單環。在某些實施例中，R為視情況經取代之四氫吡啶基、二氫噻唑基、二氫噁唑基或噁唑啉基。

在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為視情況經取代之吲哚啉基。在一些實施例中，R為視情況經取代之異吲哚啉基。在一些實施例中，R為視情況經取代之1,2,3,4-四氫喹啉。在一些實施例中，R為視情況經取代之1,2,3,4-四氫異喹啉。

在一些實施例中，各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

同一氮上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環，或

同一碳上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環。

在一些實施例中，R'為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，其中R如上文

所定義及此處所描述。

在一些實施例中，R'為-R，其中R如上文及此處所定義及描述。在一些實施例中，R'為氫。

在一些實施例中，R'為-C(O)R，其中R如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R'為-CO_2R，其中R如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R'為-SO_2R，其中R如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，同一氮上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環。在一些實施例中，同一碳上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環。

在一些實施例中，-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基的視情況經取代之二價環。

在一些實施例中，-Cy-為視情況經取代之伸苯基。在一些實施例中，-Cy-為視情況經取代之伸碳環基。在一些實施例中，-Cy-為視情況經取代之伸芳基。在一些實施例中，-Cy-為視情況經取代之伸雜芳基。在一些實施例中，-Cy-為視情況經取代之伸雜環基。

在一些實施例中，X、Y及Z各自獨立地為-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L，其中L及R^1各自獨立地如上文所定義及下文所述。

在一些實施例中，X為-O-。在一些實施例中，X為-S-。在一些實施例中，X為-O-或-S-。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中X為-O-。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中X為-S-。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中X為-O-；及至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中X為-S-。在一些實施例中，寡核苷酸包含至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其

中X為-O-；及至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中X為-S-；及至少一個式I之核苷酸間鍵聯，其中L為視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-。

在一些實施例中，X為-N(-L-R^1)-。在一些實施例中，X為-N(R^1)-。在一些實施例中，X為-N(R')-。在一些實施例中，X為-N(R)-。在一些實施例中，X為-NH-。

在一些實施例中，X為L。在一些實施例中，X為共價鍵。在一些實施例中，X為或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-。在一些實施例中，X為視情況經取代之C_1-C_{10}伸烷基或C_1-C_{10}伸烯基。在一些實施例中，X為亞甲基。

在一些實施例中，Y為-O-。在一些實施例中，Y為-S-。

在一些實施例中，Y為-N(-L-R^1)-。在一些實施例中，Y為-N(R^1)-。在一些實施例中，Y為-N(R')-。在一些實施例中，Y為-N(R)-。在一些實

施例中，Y為-NH-。

在一些實施例中，Y為L。在一些實施例中，Y為共價鍵。在一些實施例中，Y為或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-。在一些實施例中，Y為視情況經取代之C_1-C_{10}伸烷基或C_1-C_{10}伸烯基。在一些實施例中，Y為亞甲基。

在一些實施例中，Z為-O-。在一些實施例中，Z為-S-。

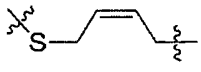
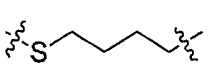
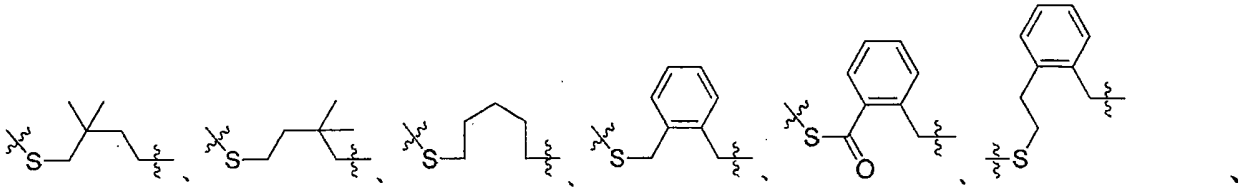
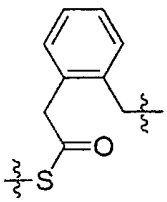
在一些實施例中，Z為-N(-L-R^1)-。在一些實施例中，Z為-N(R^1)-。在一些實施例中，Z為-N(R')-。在一些實施例中，Z為-N(R)-。在一些實施例中，Z為-NH-。

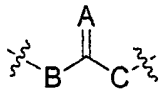
在一些實施例中，Z為L。在一些實施例中，Z為共價鍵。在一些實施例中，Z為或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、-C(R')$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-、-N(R')S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些實施例中，Z為視情況經取代之C_1-C_{10}伸烷基或C_1-C_{10}伸烯基。在一些實施例中，Z為亞甲基。

在一些實施例中，L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-。

在一些實施例中，L為共價鍵。在一些實施例中，L為視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-。

在一些實施例中，L具有-L^1-V-之結構，其中：

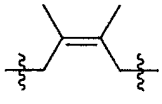
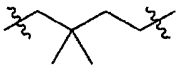
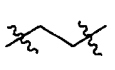
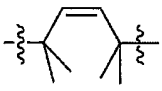
L^{1}為選自以下之視情況經取代之基團：  、  、  、  、C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、伸碳環基、伸芳基、C_1-C_6伸雜烷基、伸雜環基及伸雜芳基；

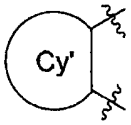
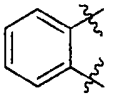
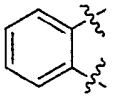
V係選自-O-、-S-、-NR'-、$C(R')_2$、-S-S-、-B-S-S-C-、  ，或選自C_1-C_6伸烷基、伸芳基、C_1-C_6伸雜烷基、伸雜環基及伸雜芳基之視情況經取代之基團；

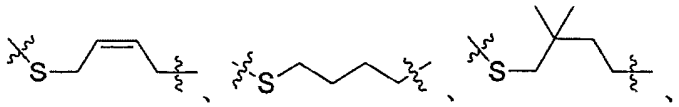
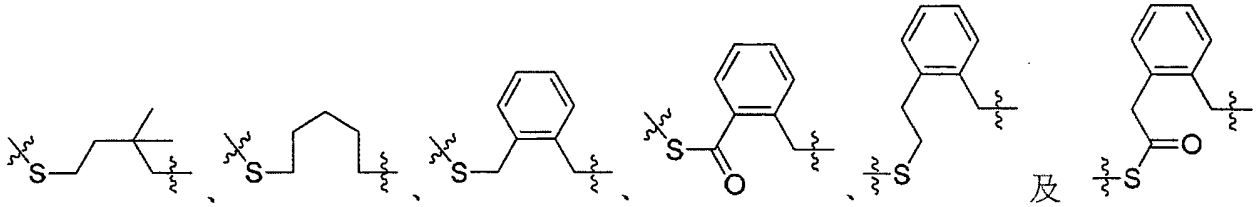
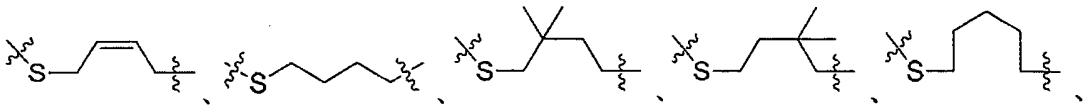
A為=O、=S、=NR'或$=C(R')_2$；

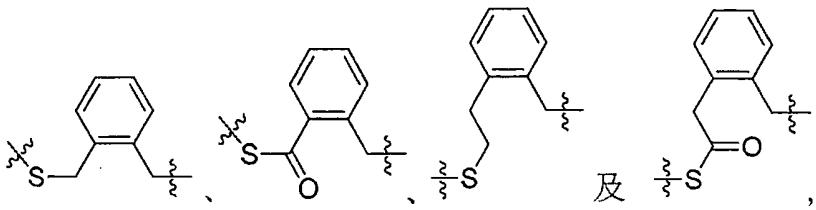
B及C各自獨立地為-O-、-S-、-NR'-、$-C(R')_2$-，或選自C_1-C_6伸烷基、伸碳環基、伸芳基、伸雜環基或伸雜芳基之視情況經取代之基團；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

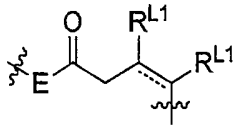
在一些實施例中，L^1為  、 、 、  、  、 或  。

在一些實施例中，L^1為  ，其中環Cy'為視情況經取代之伸芳基、伸碳環基、伸雜芳基或伸雜環基。在一些實施例中，L^1為視情況經取代之  。在一些實施例中，L^1為  。

在一些實施例中，L^1連接至X。在一些實施例中，L^1為選自以下之視情況經取代之基團：  、  及，且硫原子連接至V。在一些實施例中，L^1為選自以下之視情況經取代之基團：  、


、
、
及
，且碳原子連接至X。

在一些實施例中，L具有以下結構：


，

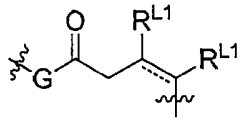
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

┈為單鍵或雙鍵；

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜芳基或雜環；且各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：


，

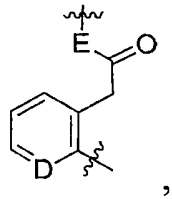
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

┈為單鍵或雙鍵；且

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環。

在一些實施例中，L具有以下結構：


，

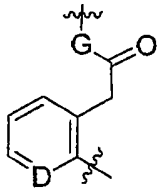
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-$C(R')_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=$C(NO_2)$-、=$C(CO_2$-(C_1-C_6脂族基))-或=$C(CF_3)$-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



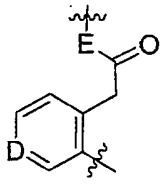
，

其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=$C(NO_2)$-、=$C(CO_2$-(C_1-C_6脂族基))-或=$C(CF_3)$-。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

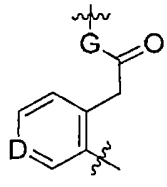
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-$C(R')_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=$C(NO_2)$-、=$C(CO_2$-(C_1-C_6脂族基))-或=$C(CF_3)$-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



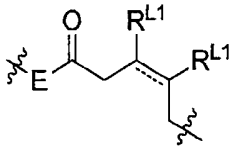
，

其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、$=C(NO_2)$-、$=C(CO_2$-(C_1-C_6脂族基))-或$=C(CF_3)$-。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

其中：

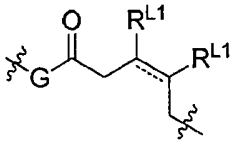
E為-O-、-S-、-NR'-或$-C(R')_2$-；

┈為單鍵或雙鍵；

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環；

且各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

其中：

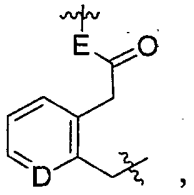
G為-O-、-S-或-NR'；

┈為單鍵或雙鍵；

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環；

且各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



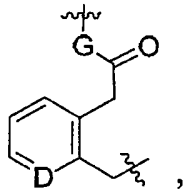
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO$_2$)-、=C(CO$_2$-(C$_1$-C$_6$脂族基))-或=C(CF$_3$)-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



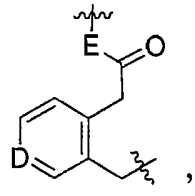
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO$_2$)-、=C(CO$_2$-(C$_1$-C$_6$脂族基))-或=C(CF$_3$)-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



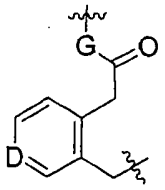
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO$_2$)-、=C(CO$_2$-(C$_1$-C$_6$脂族基))-或=C(CF$_3$)-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

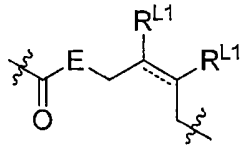
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、$=C(NO_2)$-、$=C(CO_2-(C_1-C_6$脂族基))-或$=C(CF_3)$-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

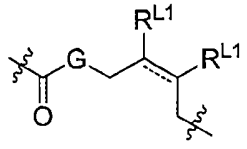
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或$-C(R')_2-$；

┈為單鍵或雙鍵；

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環；且各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

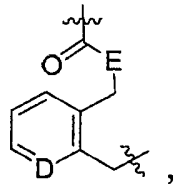
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

┈為單鍵或雙鍵；

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環；且各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



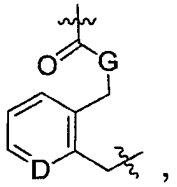
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族基))-或=C(CF_3)-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



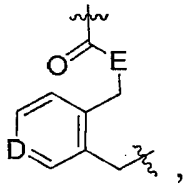
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族基))-或=C(CF_3)-；且

R'如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



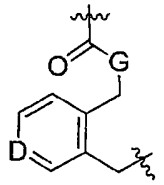
其中：

E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族基))-或=C(CF_3)-；且

各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

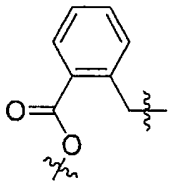
其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

D為=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂族基))-或=C(CF_3)-；且

R'如上文所定義及此處所描述。

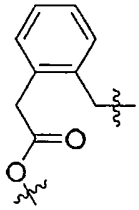
在一些實施例中，L具有以下結構：



，

其中苯基環視情況經取代。在一些實施例中，苯基環未經取代。在一些實施例中，苯基環經取代。

在一些實施例中，L具有以下結構：

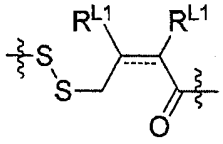


，

其中苯基環視情況經取代。在一些實施例中，苯基環未經取代。在

一些實施例中，苯基環經取代。

在一些實施例中，L具有以下結構：



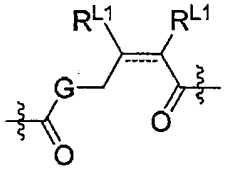
，

其中：

為單鍵或雙鍵；且

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環。

在一些實施例中，L具有以下結構：



，

其中：

G為-O-、-S-或-NR'；

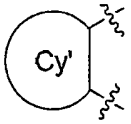
為單鍵或雙鍵；且

二個R^{L1}與其所鍵結之二個碳原子一起形成視情況經取代之芳基、C_3-C_{10}碳環、雜芳基或雜環。

在一些實施例中，E為-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，E為-O-、-S-或-NR'-。在一些實施例中，E為-O-、-S-或-NH-。在一些實施例中，E為-O-。在一些實施例中，E為-S-。在一些實施例中，E為-NH-。

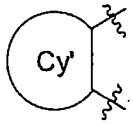
在一些實施例中，G為-O-、-S-或-NR'，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，G為-O-、-S-或-NH-。在一些實施例中，G為-O-。在一些實施例中，G為-S-。在一些實施例中，G為-NH-。

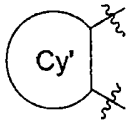
在一些實施例中，L為-L^3-G-，其中：

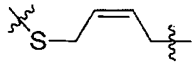
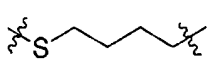
L^3為視情況經取代之C_1-C_5伸烷基或伸烯基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或  ；且

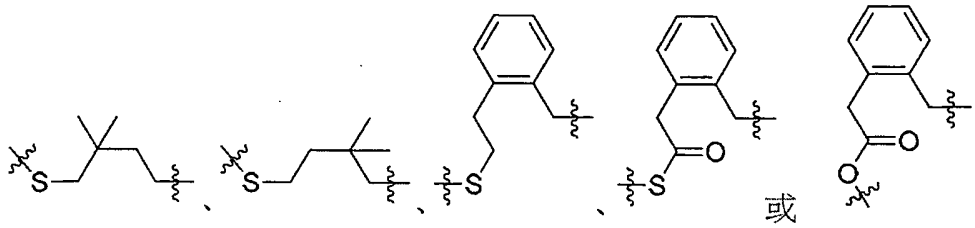
其中G、R'及環Cy'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

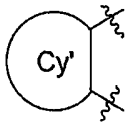
在一些實施例中，L為-L^3-S-，其中L^3如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為-L^3-O-，其中L^3如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為-L^3-N(R')-，其中L^3及R'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為-L^3-NH-，其中L^3及R'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

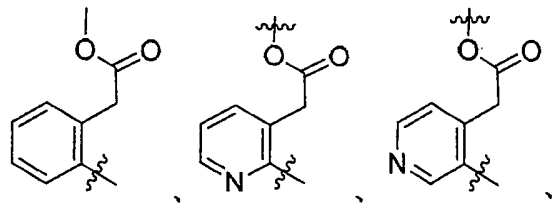
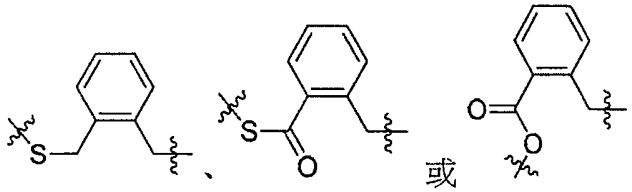
在一些實施例中，L^3為視情況經取代之C_5伸烷基或伸烯基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或  置換，且R'及環Cy'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L^3為視情況經取代之C_5伸烷基。在一些實施例中，-L^3-G-為 。

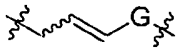
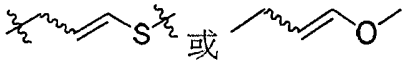
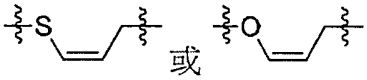
在一些實施例中，L^3為視情況經取代之C_4伸烷基或伸烯基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或  置換，且R'及Cy'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

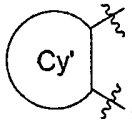
在一些實施例中，-L^3-G-為  、  、

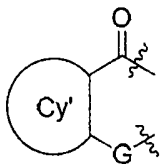


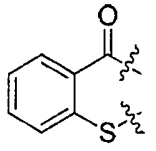
在一些實施例中，L^3為視情況經取代之C_3伸烷基或伸烯基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  置換，且R'及Cy'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L^3-G-為  、  。

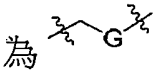
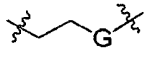
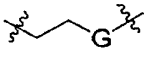
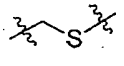
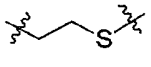
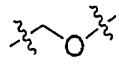
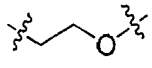
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

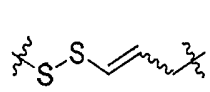
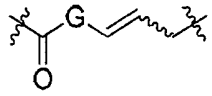
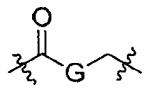
在一些實施例中，L^3為視情況經取代之C_2伸烷基或伸烯基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  置換，且R'及Cy'各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L^3-G-為  ，其中G及Cy'各自獨立地如上

文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為  。

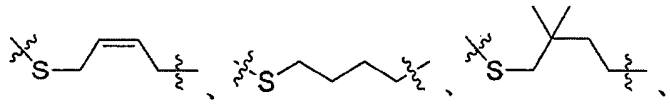
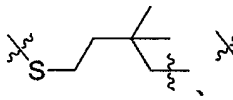
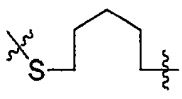
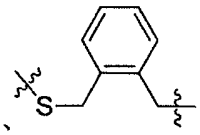
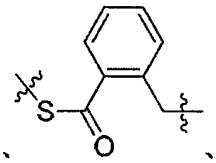
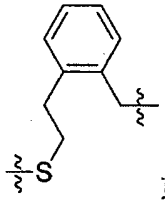
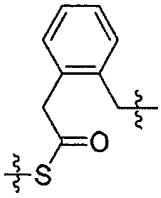
在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為視情況經取代之C_1-C_2伸烷基；且G如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為視情況經取代之C_1-C_2伸烷基；G如上文所定義及此處所描述；且G連接至R^1。在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為視情況經取代之亞甲基；G如上文所定義及此處所描述；且G連接至R^1。在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為亞甲基；G如上文所定義及此處所描述；且G連接至R^1。在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為視情況經取代之-$(CH_2)_2$-；G如上文所定義及此處所描述；且G連接至R^1。在一些實施例中，L為-L^4-G-，其中L^4為-$(CH_2)_2$-；G如上文所定義及此處所描述；且G連接至R^1。

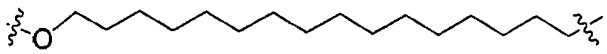
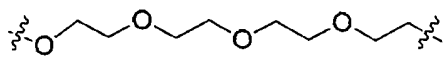
在一些實施例中，L為  或  ，其中G如上文所定義及此處所描述，且G連接至R^1。在一些實施例中，L為 ，其中G如上文所定義及此處所描述，且G連接至R^1。在一些實施例中，L為  ，其中G如上文所定義及此處所描述，且G連接至R^1。在一些實施例中，L為  或  ，其中硫原子連接至R^1。在一些實施例中，L為  或  ，其中氧原子連接至R^1。

在一些實施例中，L為  、  或  ，其中G如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_9伸烷基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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R'及-Cy-各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烷基。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烯基。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烷基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之C_1-C_6伸烯基、伸芳基或伸雜芳基置換。在一些實施例中，R^{L3}為視情況經取代之-S-(C_1-C_6伸烯基)-、-S-(C_1-C_6伸烷基)-、-S-(C_1-C_6伸烷基)-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-、-S-CO-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-或-S-CO-(C_1-C_6伸烷基)-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-。

在一些實施例中，L為  、、、  、  、  、  、  或  。

在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，  。

在一些實施例中，以上及此處所述之L實施例中之硫原子連接至X。在一些實施例中，以上及此處所述之L實施例中之硫原子連接至R^1。

在一些實施例中，R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-

C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{10}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，R^1為氫。在一些實施例中，R^1為鹵素。在一些實施例中，R^1為-F。在一些實施例中，R^1為-Cl。在一些實施例中，R^1為-Br。在一些實施例中，R^1為-I。

R^1為R，其中R如上文所定義及此處所描述。

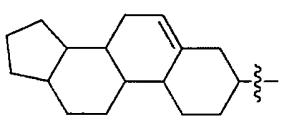
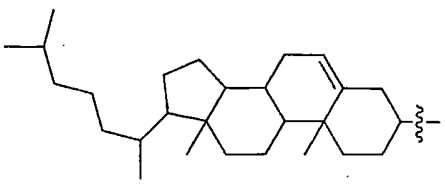
在一些實施例中，R^1為氫。在一些實施例中，R^1為選自C_1-C_{50}脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

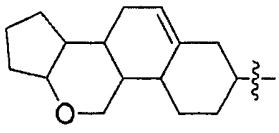
在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{10}脂族基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_6脂族基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之直鏈或分支鏈己基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之直鏈或分支鏈戊基。在一些實施例中，R^1為

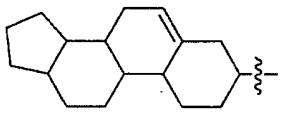
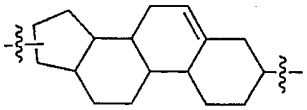
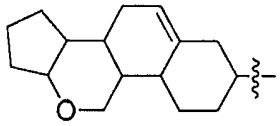
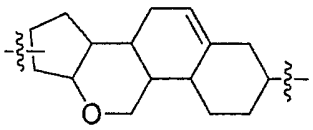
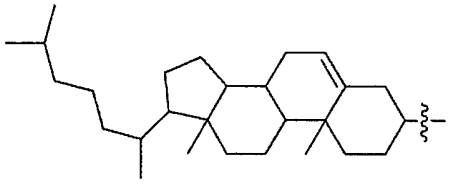
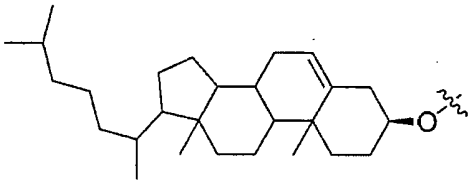
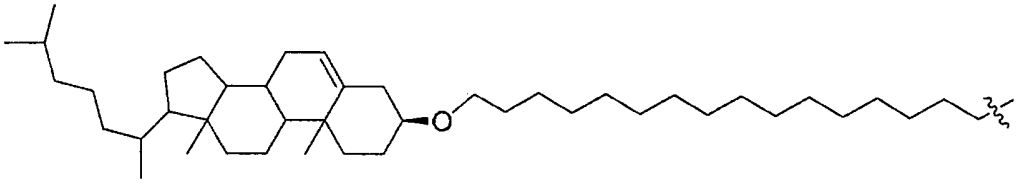
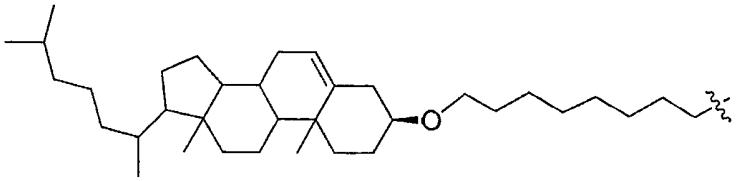
視情況經取代之直鏈或分支鏈丁基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之直鏈或分支鏈丙基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之乙基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之甲基。

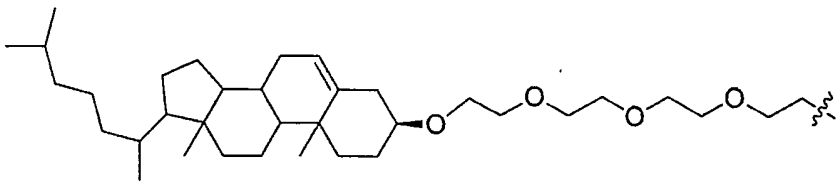
在一些實施例中，R^1為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^1為經取代之苯基。在一些實施例中，R^1為苯基。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之碳環基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之單環碳環基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之環庚基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之環己基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之環戊基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之環丁基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之雙環碳環基。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}多環烴。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}多環烴，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之  。在一些實施例中，R^1為  。在

一些實施例中，R^1為視情況經取代之  。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其包含一或多個視情況經取代之多環烴部分。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其包含一或多個視情況經取代之多環烴部分，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其包含一或多個視情況經取代之  、  、  或  。在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為  。在一些實施例中，R^1為  。在一些實

施例中，R^1為  。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之雙環芳基環。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中，R^1為具有1-3個獨立地選自氮、硫或氧之雜原子的視情況經取代之5-6員單環雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的經取代之5-6員單環雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有1-3個獨立地選自氮、硫或氧之雜原子的未經取代之5-6員單環雜芳基環。

在一些實施例中，R^1為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員單環雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員單環雜芳基環。

在一些實施例中，R^1為具有1個選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員單環雜芳基環。在一些實施例中，R^1係選自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

在一些實施例中，R^1為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基環。在某些實施例中，R^1為具有1個氮原子及另一個選自硫或氧之雜原子的視情況經取代之5員雜芳基環。例示性R^1基團包括視情況經取代之吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基或異噁唑基。

在一些實施例中，R^1為具有1-3個氮原子之6員雜芳基環。在其他實施例中，R^1為具有1-2個氮原子之視情況經取代之6員雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有2個氮原子之視情況經取代之6員雜芳基環。在某些實施

例中，R^1為具有1個氮之視情況經取代之6員雜芳基環。例示性R^1基團包括視情況經取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基或四嗪基。

在某些實施例中，R^1為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在其他實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在某些實施例中，R^1為具有1個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之吲哚基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基。在某些實施例中，R^1為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之氮雜吲哚基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之苯并咪唑基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之苯并噻唑基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之苯并噁唑基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之吲唑基。在某些實施例中，R^1為具有3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5,6-稠合雜芳基環。

在某些實施例中，R^1為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在其他實施例中，R^1為具有1個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基環。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之喹啉基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之異喹啉基。根據一個態樣，R^1為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6,6-稠合雜芳基

環。在一些實施例中，R^1為喹唑啉或喹喏啉。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之視情況經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-7員飽和或部分不飽和雜環。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^1為具有2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之6員部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^1為具有2個氧原子的視情況經取代之6員部分不飽和雜環。

在某些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環。在某些實施例中，R^1為環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜環庚烷基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、硫雜環丙烷基、硫雜環丁烷基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、硫雜環庚烷基、二氧戊環基、氧硫雜環戊烷基、噁唑啶基、咪唑啶基、噻唑啶基、二硫雜環戊烷基、二氧雜環己烷基、嗎啉基、氧硫雜環己烷基、哌嗪基、硫嗎啉基、二噻烷基、二氧雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氧硫雜環庚基、二硫雜環庚基、二氮雜環庚烷基、二氫呋喃酮基、四氫哌喃酮基、氧雜環庚酮基、吡咯啶酮基、哌啶酮基、氮雜環庚酮基、二氫噻吩酮基、四氫硫哌喃酮基、硫雜環庚酮基、噁唑啶酮基、氧氮雜環己酮基、氧氮雜環庚酮基、二氧雜環戊酮基、二氧

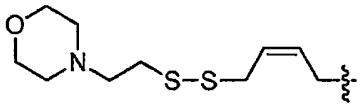
雜環己酮基、二氧雜環庚酮基、氧硫雜環戊酮基、氧雜噻喃酮基、氧硫雜環庚酮基、噻唑啶酮基、噻嗪酮基、硫氮雜環庚酮基、咪唑啶酮基、四氫嘧啶酮基、二氮雜環庚酮基、咪唑啶二酮基、噁唑啶二酮基、噻唑啶二酮基、二氧雜環戊烷二酮基、氧硫雜環戊烷二酮基、哌嗪二酮基、嗎啉二酮基、硫嗎啉二酮基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫噻吩基或四氫硫哌喃基。在一些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5員飽和或部分不飽和雜環。

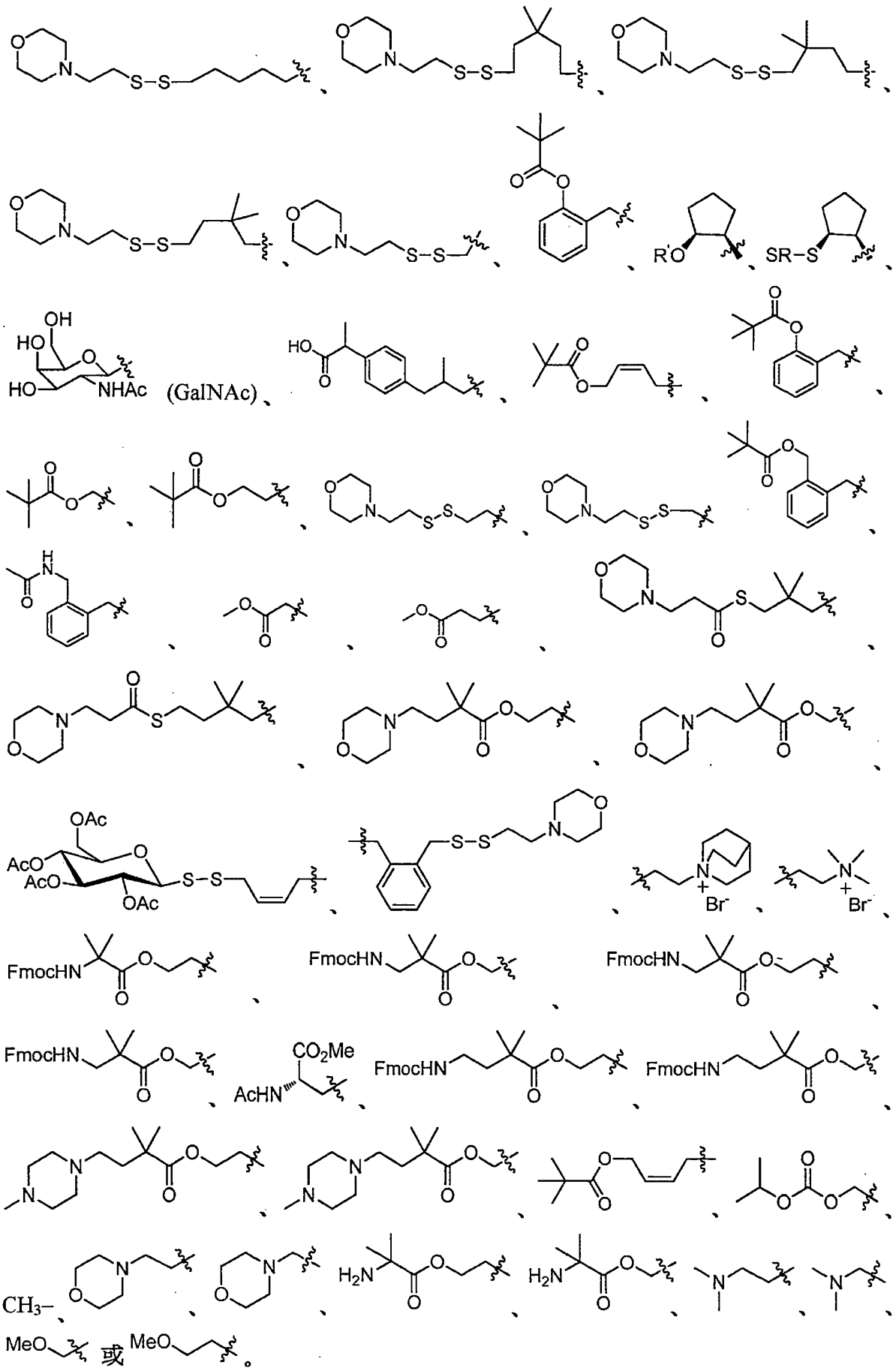
在某些實施例中，R^1為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-6員部分不飽和單環。在某些實施例中，R^1為視情況經取代之四氫吡啶基、二氫噻唑基、二氫噁唑基或噁唑啉基。

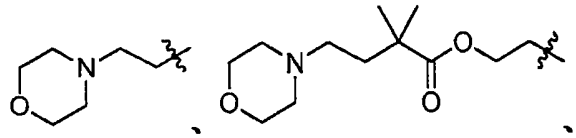
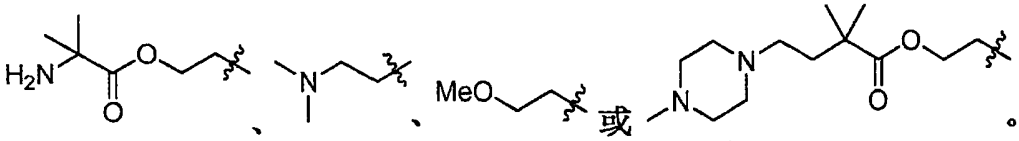
在一些實施例中，R^1為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之吲哚啉基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之異吲哚啉基。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之1,2,3,4-四氫喹啉。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之1,2,3,4-四氫異喹啉。

在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{10}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為視

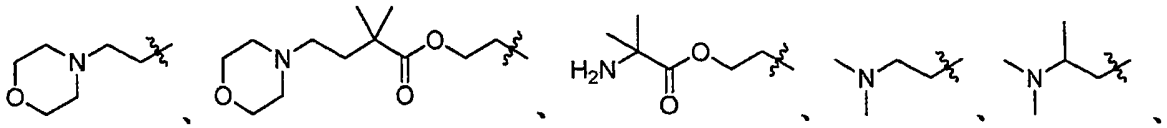
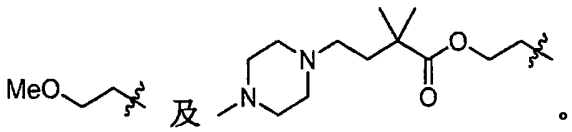
情況經取代之C_1-C_{10}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況選用之-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R')-、-N(R')$S(O)_2$-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_1-C_{10}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況選用之-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，R^1為  、

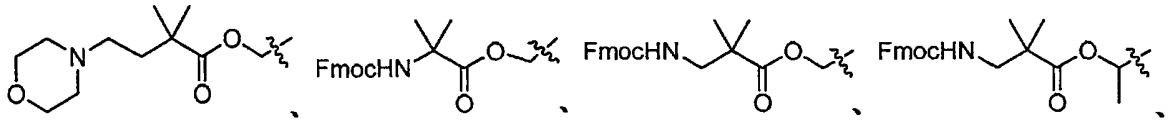
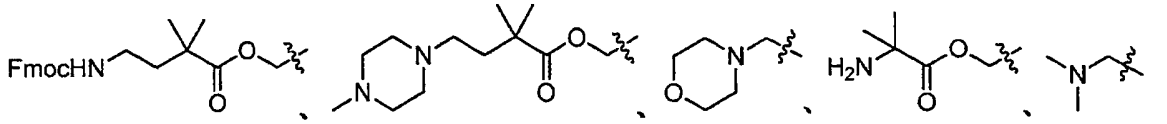
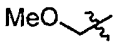

(GalNAc)
或

在一些實施例中，R^1為CH_3-、  、  或。

在一些實施例中，R^1包含末端視情況經取代之-$(CH_2)_2$-部分，其連接至L。該等R^1基團之實例描繪如下：

 、  及。

在一些實施例中，R^1包含末端視情況經取代之-(CH_2)-部分，其連接至L。例示性此類R^1基團描繪如下：

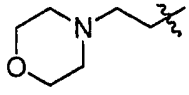
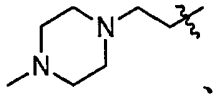
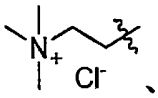
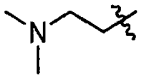
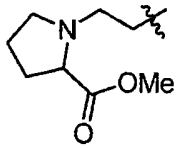
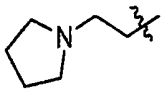
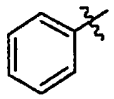
 、  及  。

在一些實施例中，R^1為-S-R^{L2}，其中R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，且R'及-Cy-各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為-S-R^{L2}，其中硫原子與L基團中之硫原子連接。

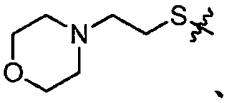
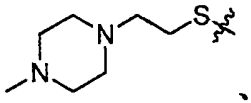
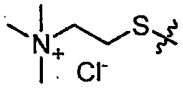
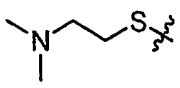
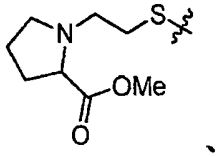
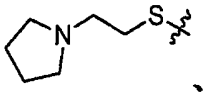
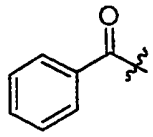
在一些實施例中，R^1為-C(O)-R^{L2}，其中R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、-C(R')$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-、-N(R')S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，且R'及-Cy-各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，R^1為-C(O)-R^{L2}，其中羰基與L基團中之G連接。在一些實施例中，R^1為-C(O)-R^{L2}，其中羰基與L基團中之硫原子連接。

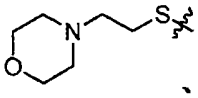
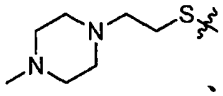
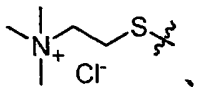
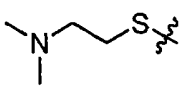
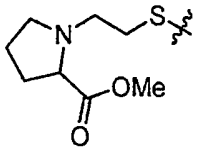
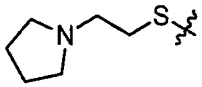
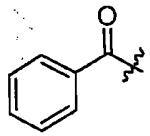
在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9烷基。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9烯基。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9炔基。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-Cy-或-C(O)-置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-Cy-置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之伸雜環基置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之伸芳基置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之伸雜芳基置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之C_3-C_{10}伸碳環基置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之

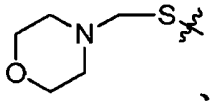
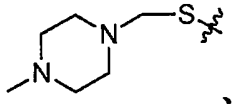
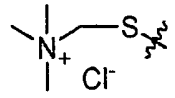
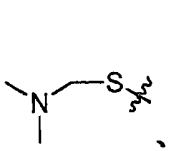
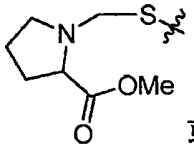
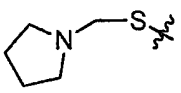
C_1-C_9脂族基，其中二個亞甲基單元視情況且獨立地經-Cy-或-C(O)-置換。在一些實施例中，R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中二個亞甲基單元視情況且獨立地經-Cy-或-C(O)-置換。例示性R^{L2}基團描述如下：


、

、

、

、

、

及

。

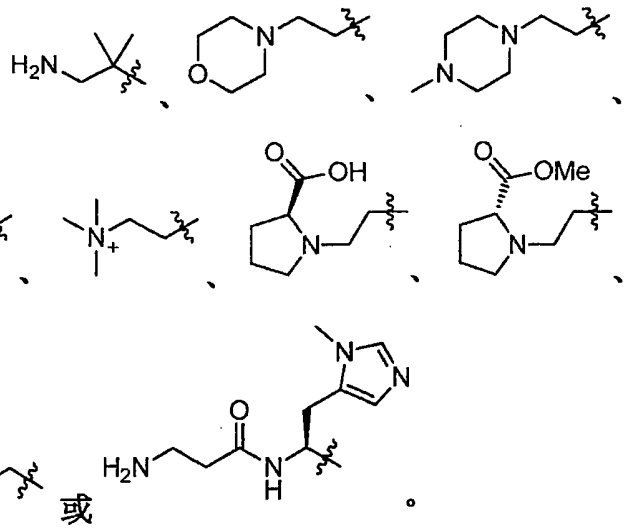
在一些實施例中，R^1為氫，或選自以下之視情況經取代之基團：


、

、

、

、

、

、

、-S-(C_1-C_{10}脂族基)、C_1-C_{10}脂族基、芳基、C_1-C_6雜烷基、雜芳基及雜環基。在一些實施例中，R^1為


、

、

、

、

、

、

或-S-(C_1-C_{10}脂族基)。在一些實施例中，R^1為


、

、

、

、

或

。

在一些實施例中，R^1為選自-S-(C_1-C_6脂族基)、C_1-C_{10}脂族基、C_1-C_6雜脂族基、芳基、雜環基及雜芳基的視情況經取代之基團。

在一些實施例中，R^1為 

在一些實施例中，上文及此處所述之R^1實施例中之硫原子與上文及此處所述之L實施例中之硫原子、G、E或-C(O)-部分連接。在一些實施例中，上文及此處所述之R^1實施例中之-C(O)-部分與上文及此處所述之L實施例中之硫原子、G、E或-C(O)-部分連接。

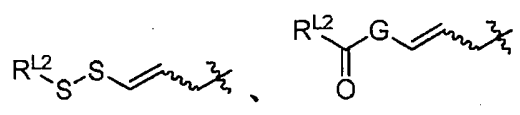
在一些實施例中，-L-R^1為上文及此處所述之L實施例及R^1實施例之任何組合。

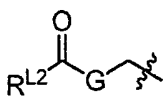
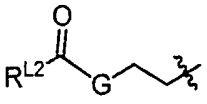
在一些實施例中，-L-R^1為-L^3-G-R^1，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1為-L^4-G-R^1，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1為-L^3-G-S-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

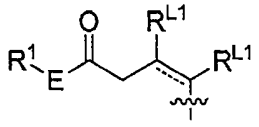
在一些實施例中，-L-R^1為-L^3-G-C(O)-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1為 


或

，其中R^{L2}為視情況經取代之C_1-C_9脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-，且各G獨立地如上文所定義及此處所描述。

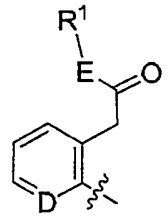
在一些實施例中，-L-R^1為-R^{L3}-S-S-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，-L-R^1為-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：


，

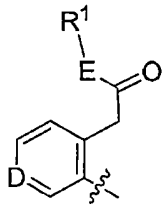
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：


，

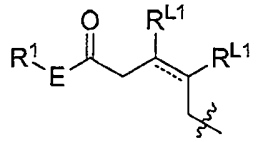
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：


，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

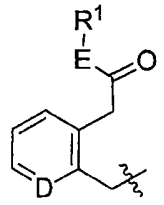
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

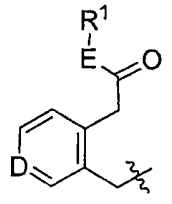
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

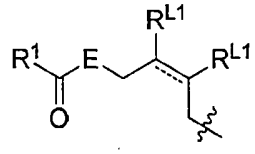
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

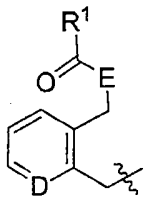
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

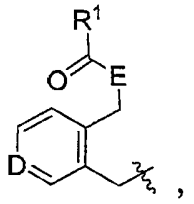
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

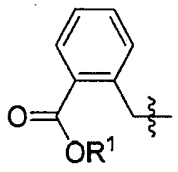
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

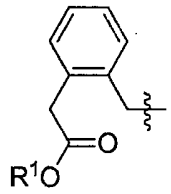
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

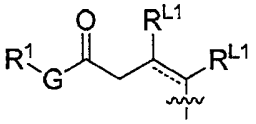
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

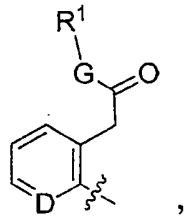
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

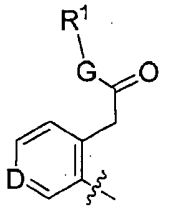
在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



，

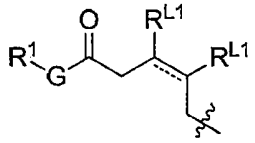
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



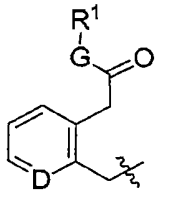
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



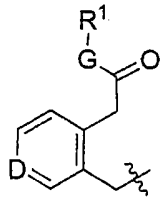
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



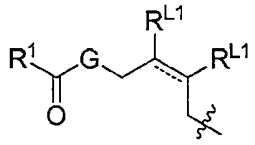
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



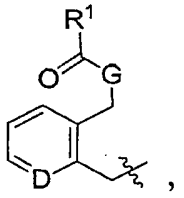
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



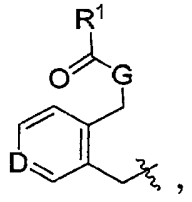
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



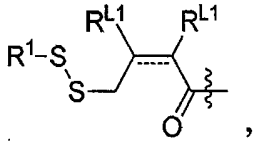
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



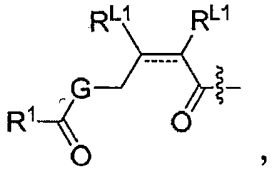
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1具有以下結構：



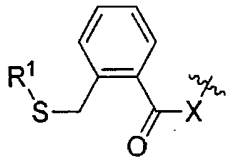
其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，L具有以下結構：



其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-X-L-R^1具有以下結構：

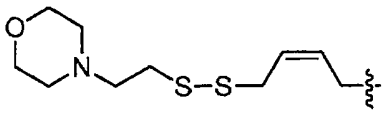


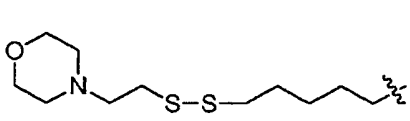
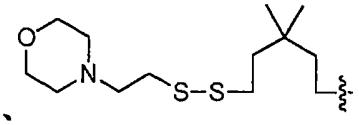
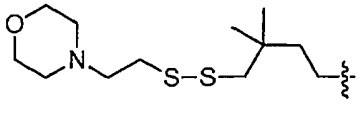
其中：

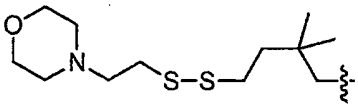
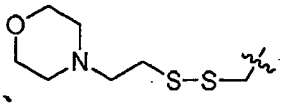
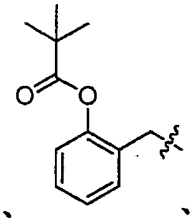
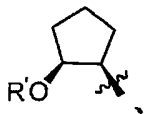
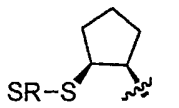
苯基環視情況經取代，且

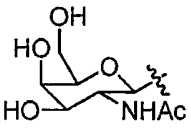
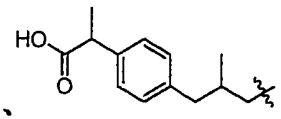
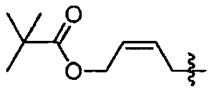
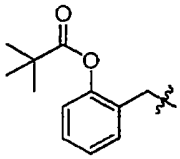
R^1及X各自獨立地如上文所定義及此處所描述。

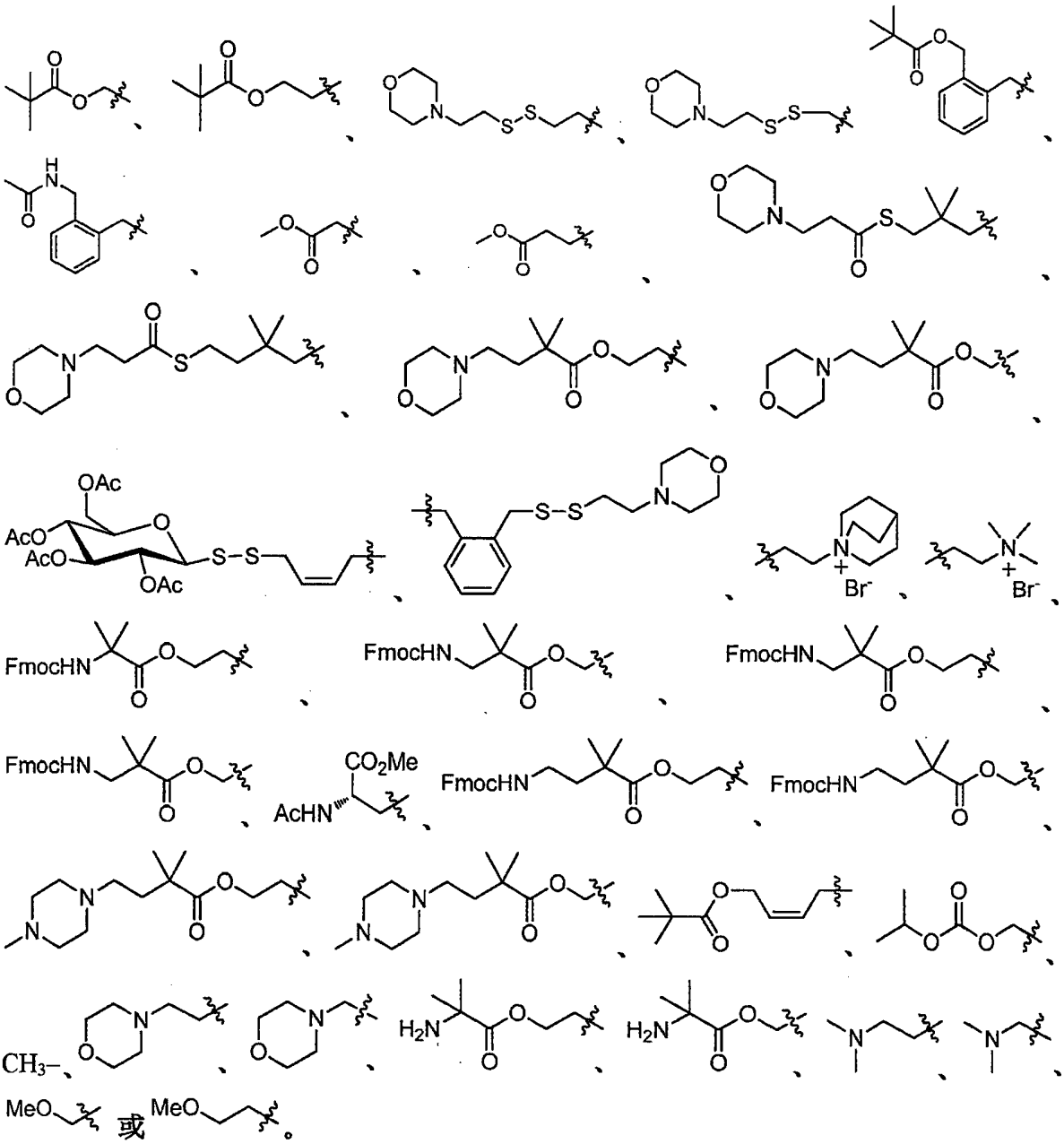
在一些實施例中，-L-R^1為

 、

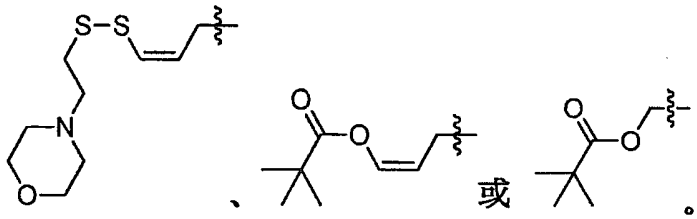
 、  、  、

 、  、  、  、  、

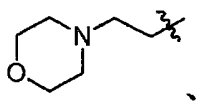
 (GalNAc)、  、  、  、

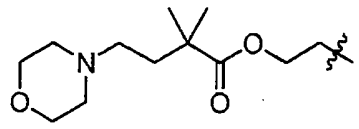
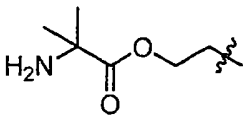
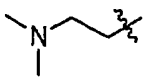
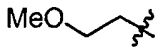
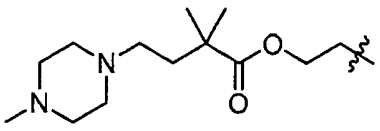
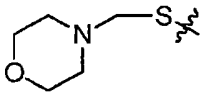
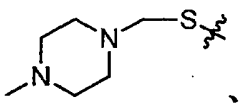
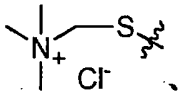
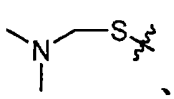
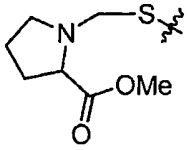
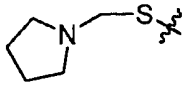


在一些實施例中，-L-R^1為：

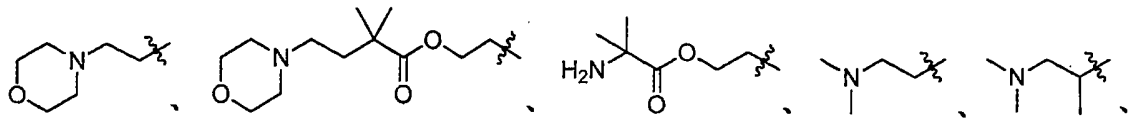
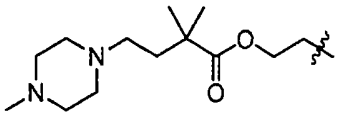


在一些實施例中，-L-R^1為CH_3-、

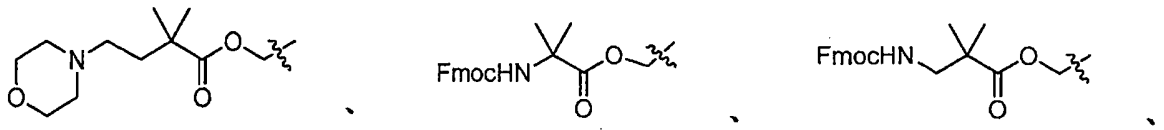
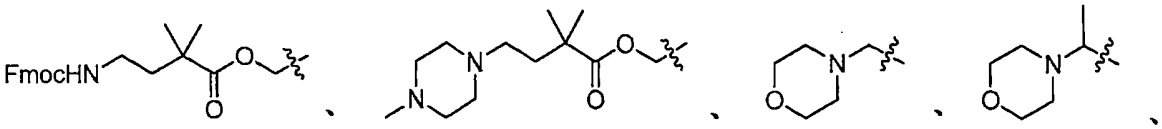


 、  、  、  或  。在一些實施例中，-L-R^1為  、  、  、  、  或  。

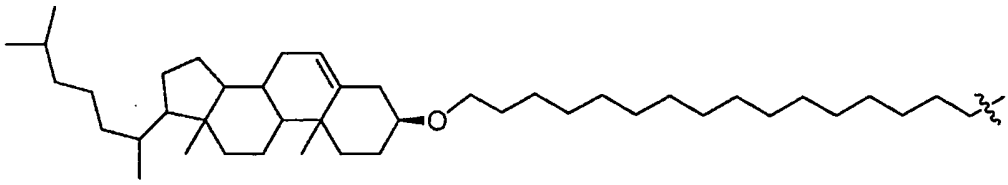
在一些實施例中，-L-R^1包含末端視情況經取代之-$(CH_2)_2$-部分，其連接至X。在一些實施例中，-L-R^1包含末端-$(CH_2)_2$-部分，其連接至X。該等-L-R^1部分之實例描繪如下：

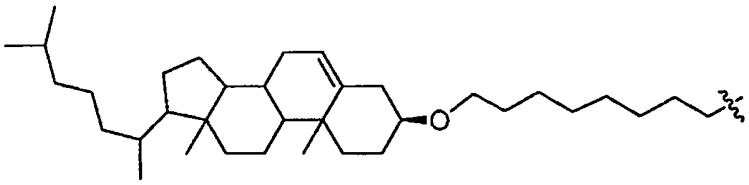
 及  。

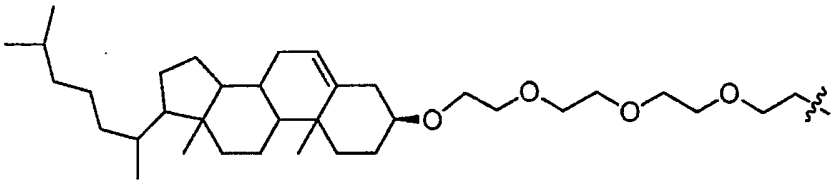
在一些實施例中，-L-R^1包含末端視情況經取代之-(CH_2)-部分，其連接至X。在一些實施例中，-L-R^1包含末端-(CH_2)-部分，其連接至X。該等-L-R^1部分之實例描繪如下：

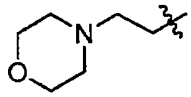
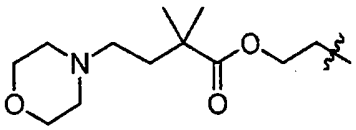
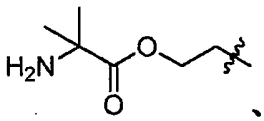
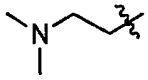
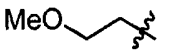
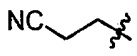
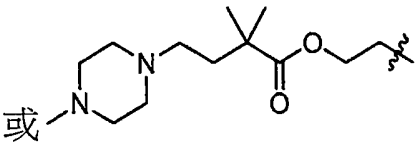
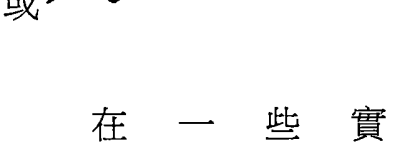
 、  、 及。

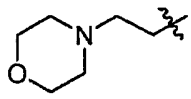
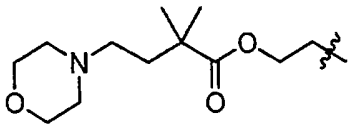
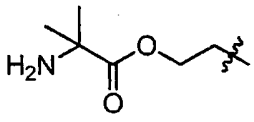
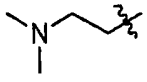
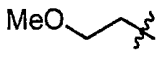
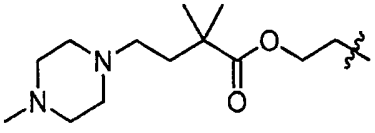
在一些實施例中，-L-R^1為

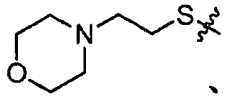
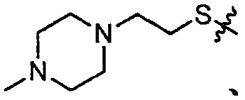
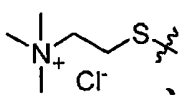
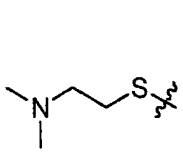
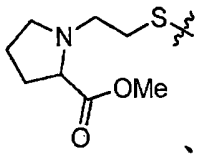
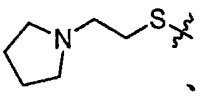
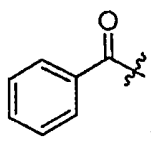

、

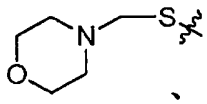
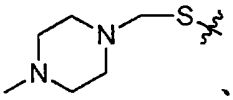
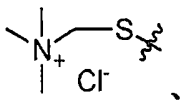

或

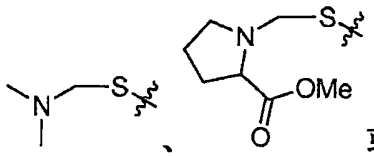
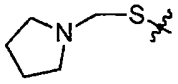

。

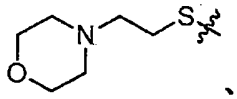
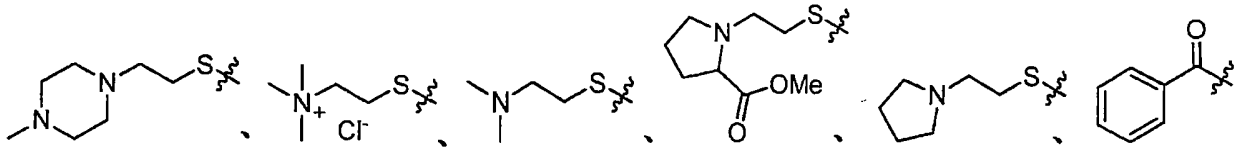
在一些實施例中，-L-R^1為CH_3-、  、  、  、  、  、  、  或  ；且X為-S-。

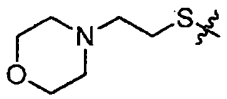
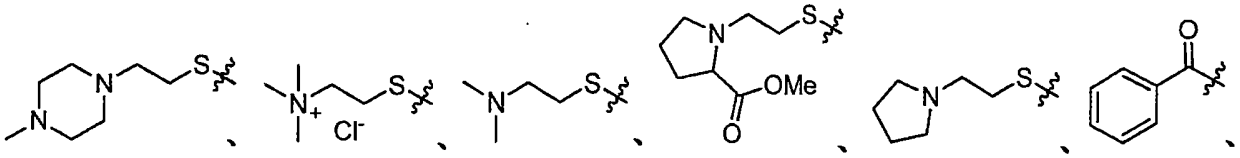
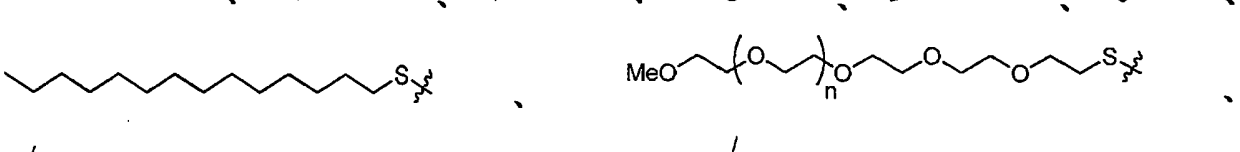
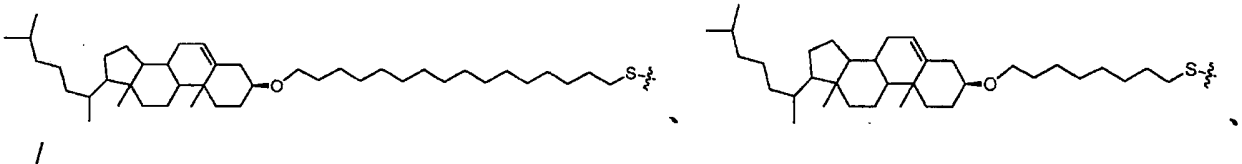
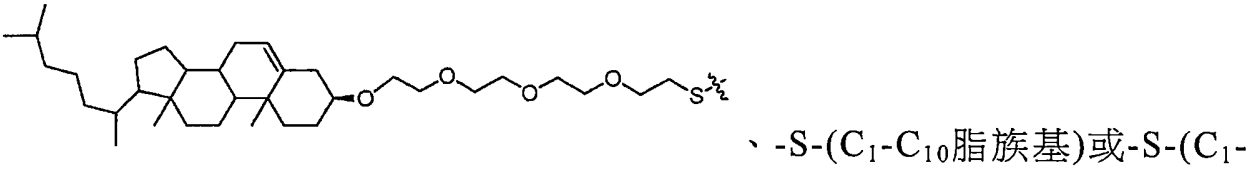
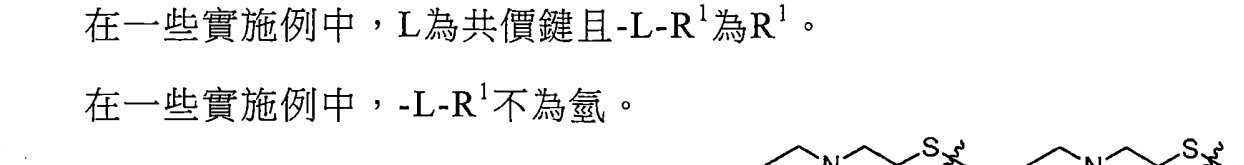
在一些實施例中，-L-R^1為CH_3-、  、  、  、  、  或  ，X為-S-，W為O，Y為-O-，且Z為-O-。

在一些實施例中，R^1為  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族基)。

在一些實施例中，R^1為  、  、  、

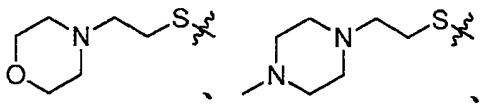
 、或  。

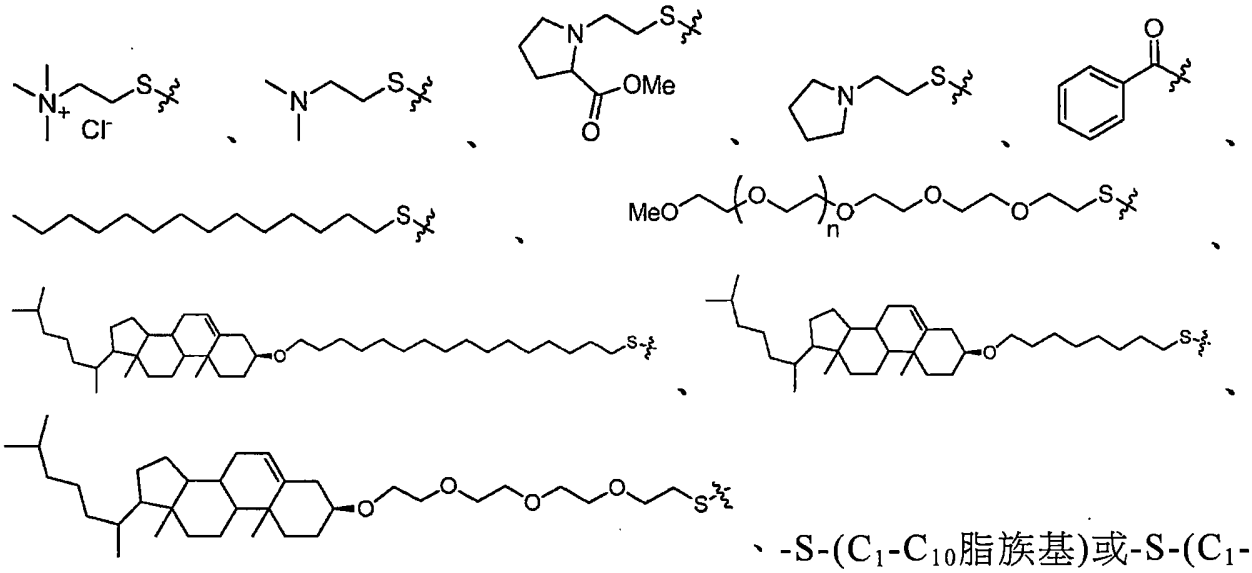
在一些實施例中，X為-O-或-S-，且R^1為  、  或-S-(C_1-C_{10}脂族基)。

在一些實施例中，X為-O-或-S-，且R^1為  、  、  、  、  、 、  、-S-(C_1-C_{10}脂族基)或-S-(C_1-C_{50}脂族基)。

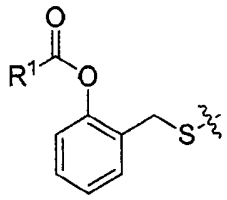
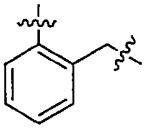
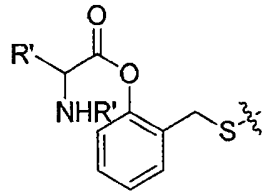
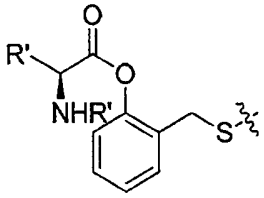
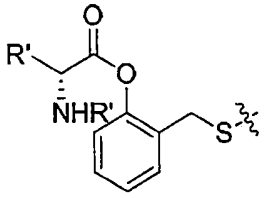
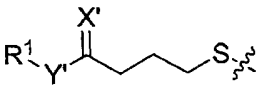
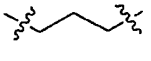
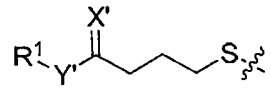
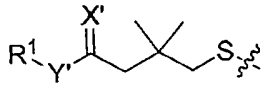
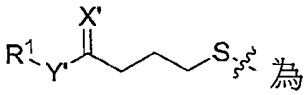
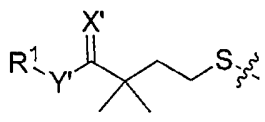
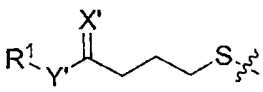
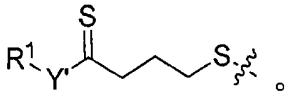
在一些實施例中，L為共價鍵且-L-R^1為R^1。

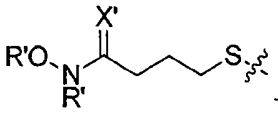
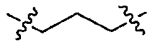
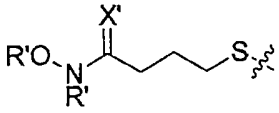
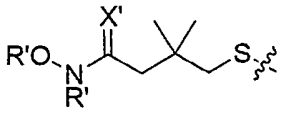
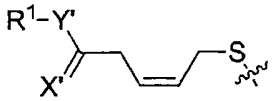
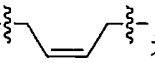
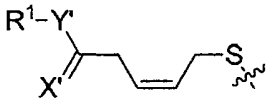
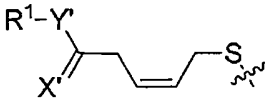
在一些實施例中，-L-R^1不為氫。

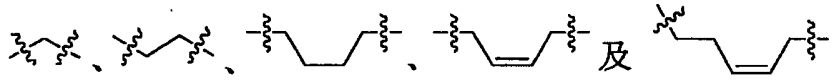
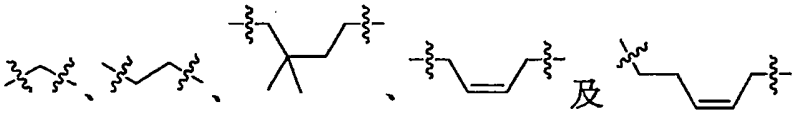
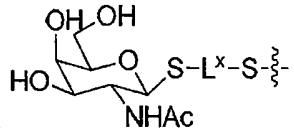
在一些實施例中，-X-L-R^1為R^1為  、



、-S-(C_1-C_{10}脂族基)或-S-(C_1-C_{50}脂族基)。

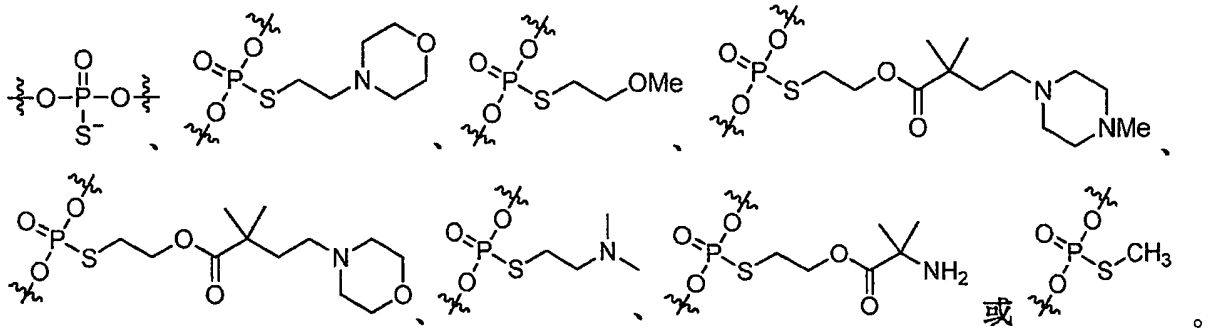
在一些實施例中，-X-L-R^1具有  之結構，其中  部分視情況經取代。在一些實施例中，-X-L-R^1為  。在一些實施例中，-X-L-R^1為  。在一些實施例中，-X-L-R^1為  。在一些實施例中，-X-L-R^1具有  之結構，其中X'為O或S，Y'為-O-、-S-或-NR'-，且  部分視情況經取代。在一些實施例中，Y'為-O-、-S-或-NH-。在一些實施例中，  為  。在一些實施例中，  為  。在一些實施例中，  為  。

在一些實施例中，-X-L-R^1具有  之結構，其中X'為O或S，且  部分視情況經取代。在一些實施例中，  為  。在一些實施例中，-X-L-R^1為  ，其中  視情況經取代。在一些實施例中，-X-L-R^1為  ，其中 經取代。在一些實施例中，-X-L-R^1為  ，其中 未經取代。

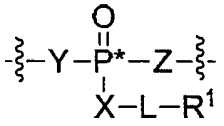
在一些實施例中，-X-L-R^1為R^1-C(O)-S-L^x-S-，其中L^x為選自  之視情況經取代之基團。在一些實施例中，L^x為  。在一些實施例中，-X-L-R^1為$(CH_3)_3C$-S-S-L^x-S-。在一些實施例中，-X-L-R^1為R^1-C(=X')-Y'-$C(R)_2$-S-L^x-S-。在一些實施例中，-X-L-R^1為R-C(=X')-Y'-CH_2-S-L^x-S-。在一些實施例中，-X-L-R^1為  。

如熟習此項技術者將瞭解，此處所述之-X-L-R^1基團中之多者可裂解且可在投與給個體之後轉化為-X^-。在一些實施例中，-X-L-R^1為可裂解的。在一些實施例中，-X-L-R^1為-S-L-R^1，且在投與給個體之後轉化為-S^-。在一些實施例中，個體之酶推動該轉化。如熟習此項技術者所瞭解，在投藥後-S-L-R^1基團是否轉化為-S^-之判定方法在此項技術中廣泛已知且實踐，包括用於研究藥物代謝及藥物動力學之彼等方法。

在一些實施例中，具有式**I**結構之核苷酸間鍵聯為



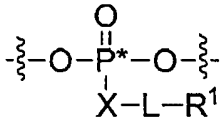
在一些實施例中，式**I**之核苷酸間鍵聯具有式**I-a**結構：



(I-a)

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

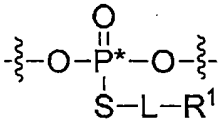
在一些實施例中，式**I**之核苷酸間鍵聯具有式**I-b**結構：



(I-b)

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，式**I**之核苷酸間鍵聯為具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯：



(I-c)

其中：

P*為不對稱磷原子且為*R*p或*S*p；

L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6

伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：視情況經取代之C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—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-；

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

同一氮上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環，或

同一碳上之二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

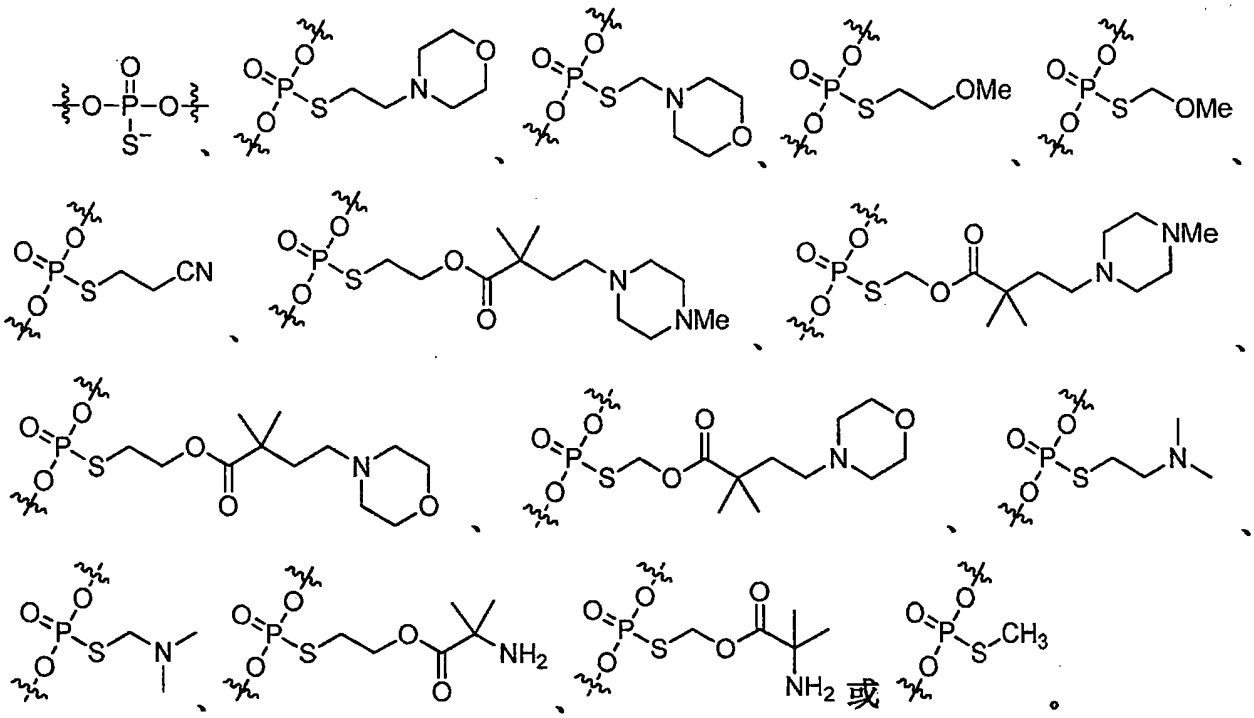
-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基之視情況經取代之二價環；

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團；

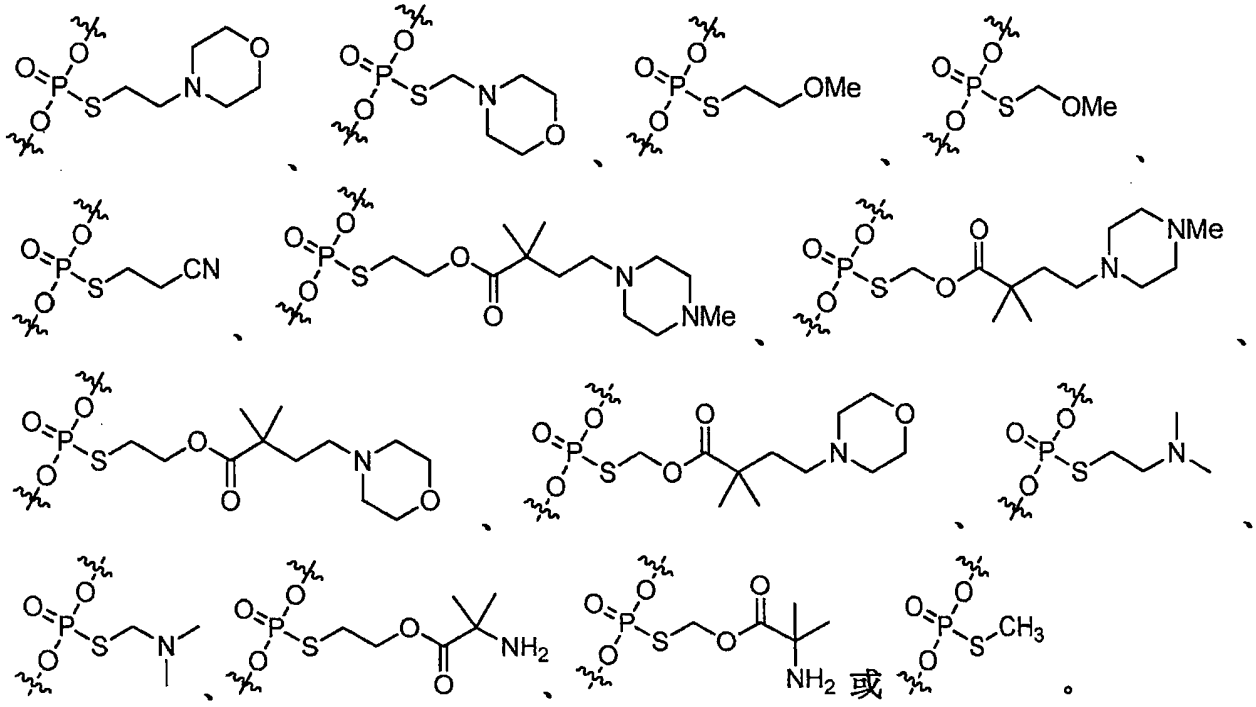
各$-\lesssim-$獨立地表示與核苷之連接；且

當L為共價鍵時，R^1不為-H。

在一些實施例中，具有式I結構之核苷酸間鍵聯為



在一些實施例中，具有式**I-c**結構之核苷酸間鍵聯為



在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個磷酸二酯鍵聯，及一或多個具有式**I-a**、**I-b**或**I-c**之經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有**I**之結構。在一些實施

例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有**I-a**之結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有**I-b**之結構。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有**I-c**之結構。

在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯。具有式**I**結構之核苷酸間鍵聯之實例為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於) US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542及PCT/US2016/043598中所述之彼等，其各自以引用的方式併入本文中。

核苷酸間鍵聯之非限制性實例亦包括此項技術中所述之彼等，包括(但不限於)以下各者中之任一者中所述之彼等：Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；Jones等人 J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Koshkin等人 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Lauritsen等人 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Mesmaeker等人 Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Petersen等人 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Schultz等人 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Ts'o等人 Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；及Vasseur等人 J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006。

所提供技術之寡核苷酸可具有各種長度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含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個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、

28、29、30、40、50個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含15個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含16個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含17個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含18個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含19個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含20個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含21個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含22個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含23個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含24個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含25個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含26個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含27個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含28個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含29個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含30個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含40個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含50個或更多個鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為15 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為16 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為17 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為18 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為19 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為20 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為21 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸

為22 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為23 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為24 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為25 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為26 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為27 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為28 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為29 mer。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為30 mer。

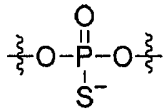
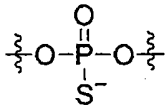
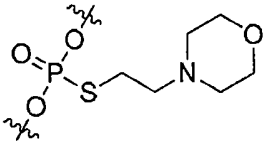
在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少一個具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少二個具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少三個具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少四個具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含至少一個磷酸二酯核苷酸間鍵聯及至少五個具有式**I-c**結構之硫代磷酸三酯鍵聯。

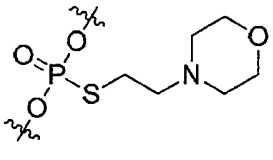
在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中一或多個U經T置換。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與

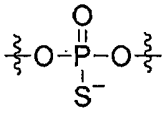
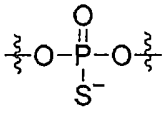
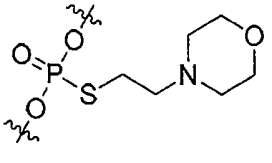
UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過50%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過60%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過70%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過80%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過90%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該序列與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有超過95%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中所存在之序列，其中該等寡核苷酸具有本文中所述之主鏈鍵聯模式、主鏈對掌性中心模式及/或主鏈磷修飾模式。

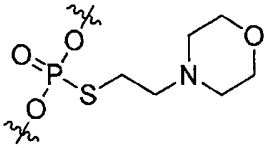
在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中一或多個T經U取代。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過50%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過60%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過70%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過80%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過90%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中該序列與GGCACAAGGGCACAGACTTC具有超過95%之一致性。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含

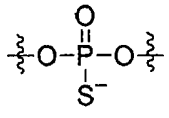
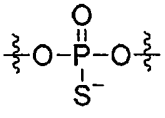
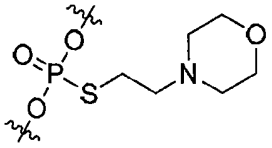
GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列。

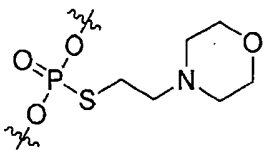
在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有對掌性鍵聯磷。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中各核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例

中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC中所存在之序列，其中各核苷酸間鍵聯為  。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有對掌性鍵聯磷。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一

種對掌性受控寡核苷酸，其包含GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯為  。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有對掌性鍵聯磷。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯具有式**I-c**結構。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個核苷酸間鍵聯為  。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序

列，其中各核苷酸間鍵聯為  。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個鍵聯磷為*R*p。一般技術者應理解，在對掌性受控寡核苷酸包含RNA序列之某些實施例中，各T獨立地且視情況經U置換。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各鍵聯磷為*R*p。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個鍵聯磷為*S*p。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各鍵聯磷為*S*p。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為嵌段體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為立體嵌段體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為P修飾嵌段體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為鍵聯嵌段體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為交替體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為立體交替體。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為P修飾交替體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為鍵聯交替體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為單聚體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為立體單聚體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為P修飾單聚體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為鍵聯單聚體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為間隔體。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中寡核苷酸為跳過體。

在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各胞嘧啶視情況且獨立地經5-甲基胞嘧啶置換。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中至少一個胞嘧啶視情況且獨立地經5-甲基胞嘧啶置換。在一些實施例中，本發明提供一種對掌性受控寡核苷酸，其具有GGCACAAGGGCACAGACTTC之序列，其中各胞嘧啶視情況且獨立地經5-甲基胞嘧啶置換。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸設計成使得一或多個核苷酸包含易於在某些條件下「自行釋放(autorelease)」的磷修飾。亦即，在某些條件下，特定磷修飾設計成使得其自寡核苷酸自行裂解，得到例如磷酸二酯，諸如天然產生之DNA及RNA中所存在之彼等磷酸二酯。在一些實施例中，此類磷修飾具有-O-L-R^1之結構，其中L及R^1各自獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，自行釋放基團包含N-嗎啉基。在一些實施例中，自行釋放基團之特徵在於將試劑傳遞至核苷酸間磷連接基團之能力，該試劑有助於進一步修飾磷原子，諸如脫硫。在一些實施例中，該試劑為水且進一步修飾為水解形成如天然產生之DNA及RNA中所存在之磷酸二酯。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸設計成使得所得醫藥特性經由在磷處之一或多個特定修飾而得以改良。此項技術中充分證明，某些寡核苷酸藉由核酸酶迅速地降解且展現出經由細胞質細胞膜之不良細胞吸收(Poijarvi-Virta等人, Curr. Med. Chem. (2006), 13(28);3441-65；Wagner等人, Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51；Peyrottes等人, Mini Rev. Med. Chem. (2004), 4(4):395-408；Gosselin等人, (1996), 43(1):196-208；Bologna等人, (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41)。舉例而言，Vives等人(Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76)發現，第三丁基SATE原寡核苷酸(pro-oligonucleotide)呈現相比於母體寡核苷酸而言顯著增加的細胞透性。

在一些實施例中，在鍵聯磷處之修飾的特徵在於其藉由一或多個酯酶、核酸酶及/或細胞色素P450酶轉化為磷酸二酯之能力，諸如天然產生之DNA及RNA中所存在之彼等磷酸二酯，該等酶包括(但不限於)下表1中

所列之彼等酶。

表1. 例示性酶.

家族	基因
CYP1	CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1
CYP2	CYP2A6、CYP2A7、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2F1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP2U1、CYP2W1
CYP3	CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43
CYP4	CYP4A11、CYP4A22、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4F22、CYP4V2、CYP4X1、CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1、CYP7B1
CYP8	CYP8A1 (前列腺環素合成酶)、CYP8B1 (膽汁酸生物合成)
CYP11	CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1、CYP26B1、CYP26C1
CYP27	CYP27A1 (膽汁酸生物合成)、CYP27B1 (維生素D3 1-α羥化酶活化維生素D3)、CYP27C1 (未知功能)
CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1 (羊毛甾醇14-α去甲基酶)

在一些實施例中，在磷處之修飾產生P修飾部分，其特徵在於其充當前藥，例如P修飾部分有助於寡核苷酸在移除之前傳遞至所要位置。舉例而言，在一些實施例中，P修飾部分係由在鍵聯磷處聚乙二醇化產生。相

關技術之技術人員應瞭解，各種PEG鏈長皆為適用的且鏈長之選擇將部分地由試圖藉由聚乙二醇化達成之結果而定。舉例而言，在一些實施例中，為減少RES吸收及延長寡核苷酸之活體內循環壽命，進行聚乙二醇化。

在一些實施例中，根據本發明使用之聚乙二醇化試劑之分子量為約300 g/mol至約100,000 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約300 g/mol至約10,000 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約300 g/mol至約5,000 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約500 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約1000 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約3000 g/mol。在一些實施例中，聚乙二醇化試劑之分子量為約5000 g/mol。

在某些實施例中，聚乙二醇化試劑為PEG500。在某些實施例中，聚乙二醇化試劑為PEG1000。在某些實施例中，聚乙二醇化試劑為PEG3000。在某些實施例中，聚乙二醇化試劑為PEG5000。

在一些實施例中，P修飾部分之特徵在於其充當PK強化子，例如脂質、聚乙二醇化脂質等。

在一些實施例中，P修飾部分之特徵在於其充當促進細胞進入及/或內體逸出之試劑，諸如膜分裂性脂質或肽。

在一些實施例中，P修飾部分之特徵在於其充當靶向劑。在一些實施例中，P修飾部分為或包含靶向劑。如本文所用之片語「靶向劑」為與感興趣酬載(例如，寡核苷酸或寡核苷酸組合物)結合且亦與感興趣目標位點相互作用，使得感興趣酬載在與靶向劑結合時以遠大於在感興趣酬載不與靶向劑結合時在其他方面類似的條件下觀察到之程度的程度靶向於感興趣目標位點的實體。靶向劑可為或包含各種化學部分中之任一者，包括(例

如)小分子部分、核酸、多肽、碳水化合物等。靶向劑由Adarsh等人,「Organelle Specific Targeted Drug Delivery - A Review」, International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011, 第895頁進一步描述。

該等靶向劑之實例包括(但不限於)蛋白質(例如，運鐵蛋白)、寡肽(例如，含環及非環RGD之寡肽)、抗體(單株及多株抗體，例如IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗體)、糖/碳水化合物(例如，單醣及/或寡醣(甘露糖、甘露糖-6-磷酸、半乳糖及其類似者))、維生素(例如，葉酸鹽)或其他小生物分子。在一些實施例中，靶向部分為類固醇分子(例如，膽汁酸，包括膽酸、去氧膽酸、去氫膽酸；皮質酮；地高辛(digoxigenin)；睾固酮；膽固醇；陽離子類固醇，諸如在皮質酮環之3位經由雙鍵連有三甲胺基甲基醯肼基之皮質酮，等)。在一些實施例中，靶向部分為親脂性分子(例如，脂環烴、飽和及不飽和脂肪酸、蠟、萜類及聚脂環烴，諸如金剛石般化合物(adamantine)及巴克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene))。在一些實施例中，親脂性分子為萜類，諸如維生素A、視黃酸、視黃醛或脫氫視黃醛。在一些實施例中，靶向部分為肽。

在一些實施例中，P修飾部分為式-X-L-R^1之靶向劑，其中X、L及R^1各自如上文式I中所定義。

在一些實施例中，P修飾部分之特徵在於其有助於細胞特異性傳遞。

在一些實施例中，P修飾部分之特徵在於其屬於上述類別中之一或多者。舉例而言，在一些實施例中，P修飾部分充當PK強化子及靶向配位體。在一些實施例中，P修飾部分充當前藥及內體逸出劑。相關技術中之技術人員將認識到，諸多其他此類組合為可能的且由本發明所涵蓋。

在一些實施例中，碳環基、芳基、雜芳基或雜環基或其二價或多價基團為C_3-C_{30}碳環基、芳基、雜芳基或雜環基或其二價及/或多價基團。

核鹼基

在一些實施例中，所提供寡核苷酸中存在之核鹼基為天然核鹼基或源自天然核鹼基之經修飾核鹼基。實例包括(但不限於)其各別胺基經醯基保護基保護的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶及鳥嘌呤、2-氟尿嘧啶、2-氟胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、2,6-二胺基嘌呤、氮雜胞嘧啶、嘧啶類似物(諸如假異胞嘧啶及假尿嘧啶)及其他經修飾核鹼基，諸如8位經取代之嘌呤、黃嘌呤或次黃嘌呤(後兩者為天然降解產物)。例示性經修飾核鹼基揭示於Chiu及Rana, *RNA*, **2003**, *9*, 1034-1048；Limbach等人 *Nucleic Acids Research*, **1994**, *22*, 2183-2196；及Revankar及Rao, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, 第7卷, 313中。在一些實施例中，經修飾之核鹼基為經取代之尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鳥嘌呤。在一些實施例中，經修飾之核鹼基為官能基置換，例如就尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鳥嘌呤之氫鍵結及/或鹼基配對而言。在一些實施例中，核鹼基為視情況經取代之尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鳥嘌呤。在一些實施例中，核鹼基為尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鳥嘌呤。

在一些實施例中，經修飾之鹼基為視情況經取代之腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些實施例中，經修飾之核鹼基獨立地為經一或多個修飾進行修飾之腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶，藉此：

(1) 核鹼基經一或多個獨立地選自以下之視情況經取代之基團修飾：

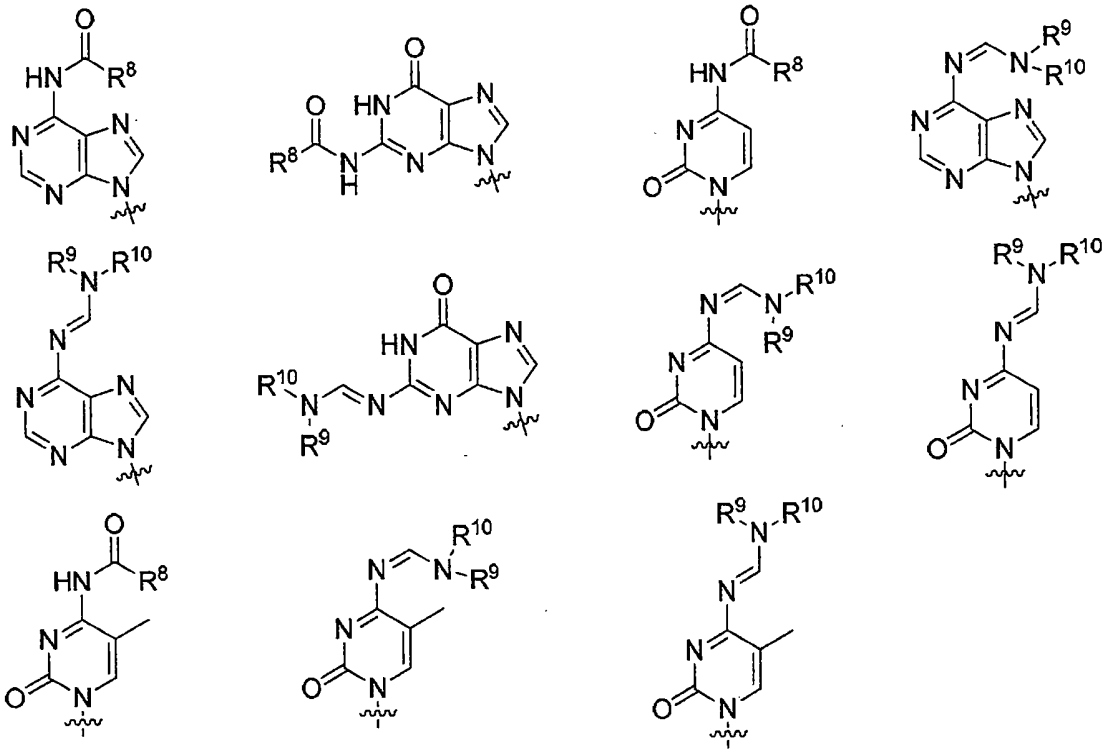
醯基、鹵素、胺基、疊氮基、烷基、烯基、炔基、芳基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜環基、雜芳基、羧基、羥基、生物素、抗生物素蛋白、抗生蛋白鏈菌素、經取代之矽烷基及其組合；

(2) 核鹼基之一或多個原子獨立地經不同的選自碳、氮或硫之原子置換；

(3) 核鹼基中之一或多個雙鍵獨立地氫化；或

(4) 一或多個芳基或雜芳基環獨立地插入至核鹼基中。

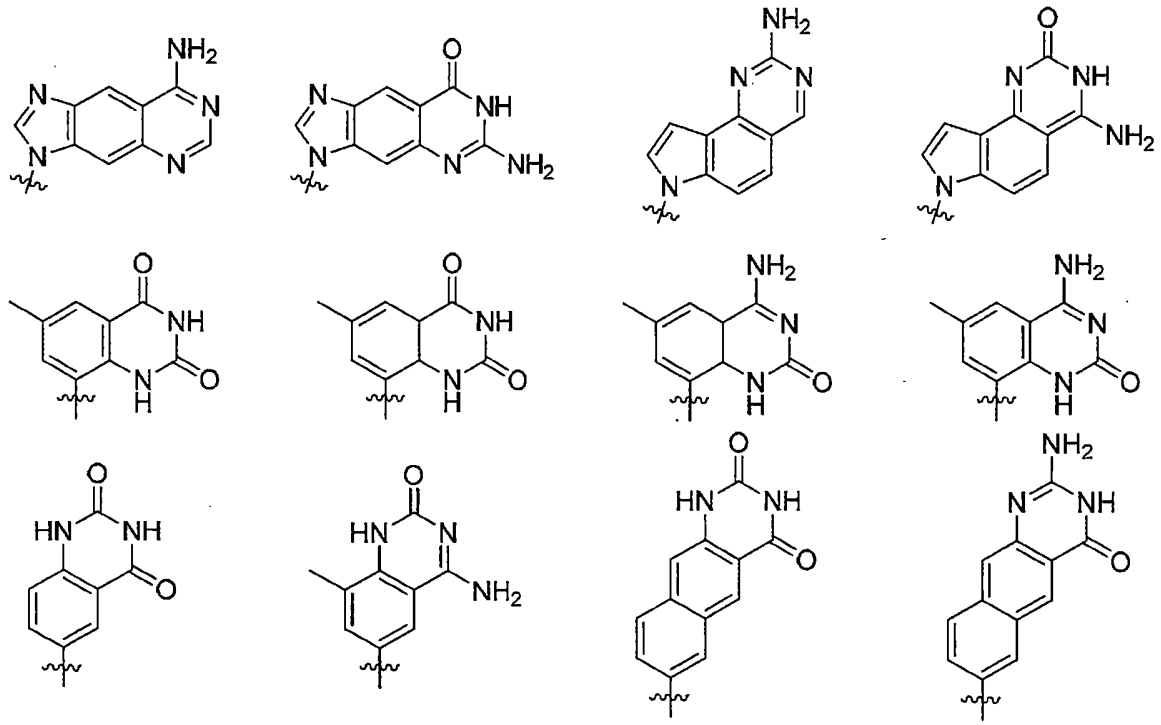
亦涵蓋由以下通式表示之化合物作為經修飾核鹼基：



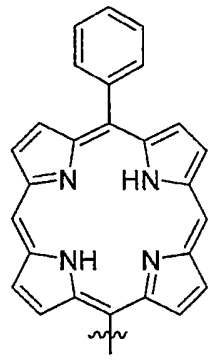
其中R^8為選自具有1至15個碳原子之脂族基、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、碳環基、雜環基或雜芳基的視情況經取代之直鏈或分支鏈基團，僅舉例而言包括甲基、異丙基、苯基、苯甲基或苯氧基甲基；且R^9及R^{10}各自獨立地為選自直鏈或分支鏈脂族基、碳環基、芳基、雜環基及雜芳基的視情況經取代之基團。

經修飾核鹼基亦包括大小經擴展之核鹼基，其中已添加一或多個芳

基環，諸如苯基環。涵蓋Glen研究目錄(www.glenresearch.com)；Krueger AT等人, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 141-150；Kool, ET, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 936-943；Benner S.A. 等人, *Nat. Rev. Genet.*, **2005**, *6*, 553-543；Romesberg, F.E.等人, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, *7*, 723-733；Hirao, I., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2006**, *10*, 622-627中所述之核鹼基置換，如適用於合成本文中所述之核酸。此等大小經擴展之核鹼基的一些實例顯示如下：

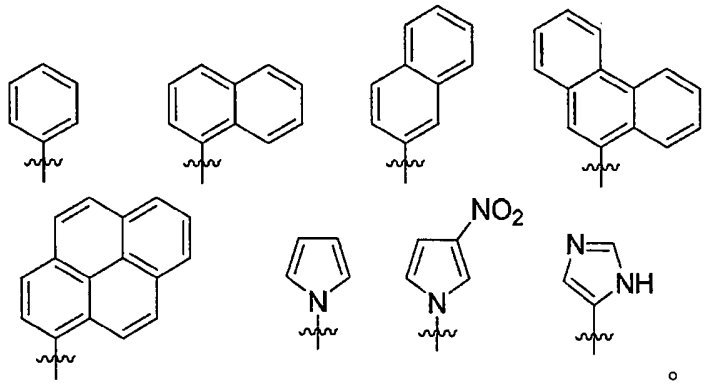


本文中，經修飾核鹼基亦涵蓋不視為核鹼基而為其他部分之結構，諸如(但不限於)咕啉(corrin)或卟啉(porphyrin)衍生之環。卟啉衍生之鹼基置換已描述於Morales-Rojas, H及Kool, ET, *Org. Lett.*, 2002, *4*, 4377-4380中。下面示出卟啉衍生之環的實例，其可用作鹼基置換：



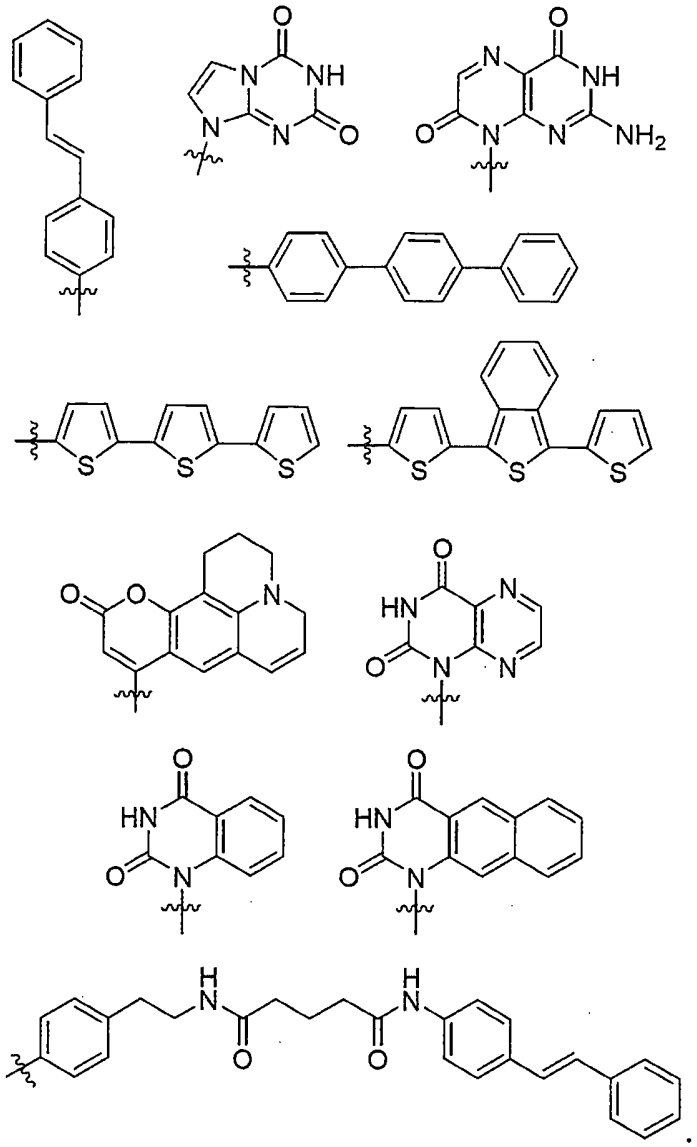
。

在一些實施例中，經修飾核鹼基具有以下視情況經取代之結構中之任一者：



。

在一些實施例中，經修飾之核鹼基發螢光。該等經螢光修飾之核鹼基之實例包括菲、芘、芪(stillbene)、異黃嘌呤、異黃喋呤(isozanthopterin)、聯三苯、三噻吩(terthiophene)、苯并三噻吩、香豆素、二氧四氫蝶啶(lumazine)、繫鏈芪(tethered stillbene)、苯并尿嘧啶及萘并尿嘧啶，如下文所示：



在一些實施例中，經修飾核鹼基未經取代。在一些實施例中，經修飾核鹼基經取代。在一些實施例中，經修飾核鹼基經取代，使得其含有例如連接至螢光部分、生物素或抗生物素蛋白部分或其他蛋白質或肽的雜原子、烷基或連接部分。在一些實施例中，經修飾核鹼基為並非最經典意義上的核鹼基，但功能類似於核鹼基的「通用鹼基(universal base)」。此類通用鹼基之一個代表性實例為3-硝基吡咯。

在一些實施例中，其他核苷亦可用於本文中所揭示之方法中且包括併有經修飾核鹼基或核鹼基共價鍵結至經修飾糖之核苷。併有經修飾核鹼基之核苷的一些實例包括4-乙醯基胞嘧啶核苷；5-(羧基羥甲基)尿苷；2'-

O-甲基胞嘧啶核苷；5-羧甲基胺甲基-2-硫代尿苷；5-羧甲基胺甲基尿苷；二氫尿苷；2'-*O*-甲基假尿苷；β,D-半乳糖苷基Q核苷；2'-*O*-甲基鳥苷；N^6-異戊烯基腺苷；1-甲基腺苷；1-甲基假尿苷；1-甲基鳥苷；1-甲基肌苷；2,2-二甲基鳥苷；2-甲基腺苷；2-甲基鳥苷；N^7-甲基鳥苷；3-甲基-胞嘧啶核苷；5-甲基胞嘧啶核苷；5-羥甲基胞嘧啶核苷；5-甲醯基胞嘧啶；5-羧基胞嘧啶；N^6-甲基腺苷；7-甲基鳥苷；5-甲基胺乙基尿苷；5-甲氧基胺甲基-2-硫代尿苷；β,D-甘露糖苷基Q核苷；5-甲氧基羧甲基尿苷；5-甲氧基尿苷；2-甲硫基-N^6-異戊烯基腺苷；*N*-((9-β,D-呋喃核糖基-2-甲基硫代嘌呤-6-基)胺甲醯基)蘇胺酸；*N*-((9-β,D-呋喃核糖基嘌呤-6-基)-*N*-甲基胺甲醯基)蘇胺酸；尿苷-5-氧基乙酸甲酯；尿苷-5-氧基乙酸(v)；假尿苷；Q核苷；2-硫代胞嘧啶核苷；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；及2'-*O*-甲基尿苷。

在一些實施例中，核苷包括在6'位具有(*R*)或(*S*)對掌性之6'-經修飾之雙環核苷類似物且包括美國專利第7,399,845號中所述之類似物。在其他實施例中，核苷包括在5'位具有(*R*)或(*S*)對掌性之5'經修飾之雙環核苷類似物且包括美國專利申請公開案第20070287831號中所述之類似物。

在一些實施例中，核鹼基或經修飾核鹼基包含一或多個生物分子結合部分，諸如抗體、抗體片段、生物素、抗生物素蛋白、抗生蛋白鏈菌素、受體配位體或螯合部分。在其他實施例中，核鹼基或經修飾核鹼基為5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶或2,6-二胺基嘌呤。在一些實施例中，核鹼基或經修飾核鹼基藉由用螢光或生物分子結合部分取代來加以修飾。在一些實施例中，核鹼基或經修飾核鹼基上之取代基為螢光部分。在一些實施例中，核鹼基或經修飾核鹼基上之取代基為生物素或抗生物素蛋白。

教示以上所提及之經修飾核鹼基以及其他經修飾核鹼基中之某些核鹼基之製備的代表性美國專利包括(但不限於)以上提及之美國專利第3,687,808號，以及美國專利第4,845,205號、第5,130,30號、第5,134,066號、第5,175,273號、第5,367,066號、第5,432,272號、第5,457,187號、第5,457,191號、第5,459,255號、第5,484,908號、第5,502,177號、第5,525,711號、第5,552,540號、第5,587,469號、第5,594,121號、第5,596,091號、第5,614,617號、第5,681,941號、第5,750,692號、第6,015,886號、第6,147,200號、第6,166,197號、第6,222,025號、第6,235,887號、第6,380,368號、第6,528,640號、第6,639,062號、第6,617,438號、第7,045,610號、第7,427,672號及第7,495,088號，其各自之經修飾核鹼基、糖及核苷酸間鍵聯以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，鹼基為視情況經取代之A、T、C、G或U，其中一或多個-NH_2獨立地且視情況經-C(-L-R^1)$_3$置換，一或多個-NH-獨立地且視情況經-C(-L-R^1)$_2$-置換，一或多個=N-獨立地且視情況經-C(-L-R^1)-置換，一或多個=CH-獨立地且視情況經=N-置換，且一或多個=O獨立地且視情況經=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$置換，其中二個或更多個-L-R^1視情況與其插入原子一起形成具有0-10個雜原子環原子之3-30員雙環或多環。在一些實施例中，經修飾之鹼基為視情況經取代之A、T、C、G或U，其中一或多個-NH_2獨立地且視情況經-C(-L-R^1)$_3$置換，一或多個-NH-獨立地且視情況經-C(-L-R^1)$_2$-置換，一或多個=N-獨立地且視情況經-C(-L-R^1)-置換，一或多個=CH-獨立地且視情況經=N-置換，且一或多個=O獨立地且視情況經=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$置換，其中二個或更多個-L-R^1視情況與其插入原子一起形成具有0-10個雜原子環原子之3-30員雙環或多

環，其中經修飾之鹼基不同於天然A、T、C、G及U。在一些實施例中，鹼基為視情況經取代之A、T、C、G或U。在一些實施例中，經修飾之鹼基為經取代之A、T、C、G或U，其中經修飾之鹼基不同於天然A、T、C、G及U。

在一些實施例中，經修飾之核苷酸或核苷酸類似物為以下中之任一者中所述之任何經修飾之核苷酸或核苷酸類似物：Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；Hendrix等人 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup等人 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Jepsen等人 2004 Oligo. 14: 130-146；Jones等人 J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Koizumi等人 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Koshkin等人 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar等人 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Lauritsen等人 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Mesmaeker等人 Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita等人 2001 Nucl. Acids Res. 增刊1: 241-242；Morita等人 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Nielsen等人 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen等人 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Obika等人 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika等人 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404；Pallan等人 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Petersen等人 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Rajwanshi等人 1999 Chem. Commun. 1395-1396；Schultz等人 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Seth等人 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth等人 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth等人 2010 J.

Org. Chem. 75: 1569-1581；Seth等人 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；Seth等人 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等人 Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh等人 1998 Chem. Comm. 1247-1248；Singh等人 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39；Singh等人 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Ts'o等人 Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot等人 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur等人 J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；WO 20070900071；WO 20070900071；或WO 2016/079181。

例示性核鹼基亦描述於US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542及PCT/US2016/043598中，其各自以引用的方式併入本文中。

糖

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個除天然糖部分之外的經修飾糖部分。

最常見的天然產生之核苷酸包含核糖糖連結至核鹼基腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鳥嘌呤(G)及胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)。亦涵蓋經修飾之核苷酸，其中核苷酸中之磷酸酯基或鍵聯磷可連結至糖或經修飾糖之各個位置。作為非限制性實例，磷酸酯基或鍵聯磷可連結至糖或經修飾糖之2'、3'、4'或5'羥基部分。在此情況下亦涵蓋如本文所述併有經修飾核鹼基之核苷

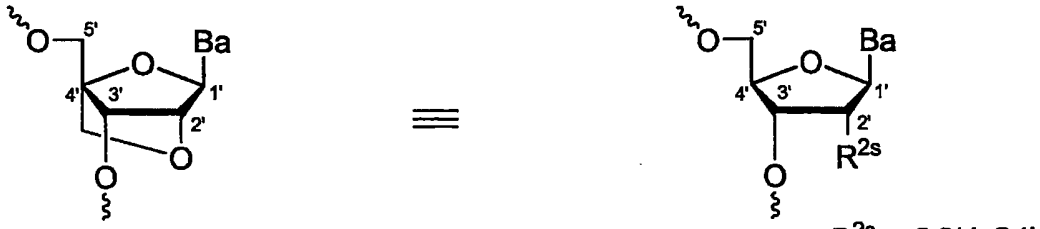
酸。在一些實施例中，根據本發明方法使用包含未受保護之-OH部分的核苷酸或經修飾之核苷酸。

其他經修飾之糖亦可併入所提供之寡核苷酸內。在一些實施例中，經修飾之糖在2'位置含有一或多個取代基，包括以下中之一者：-F；-CF_3、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-OR'、-SR'或-N(R')$_2$，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述；-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-O-(C_1-C_{10}伸烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)、-O-(C_1-C_{10}伸烷基)-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-O-(C_1-C_{10}伸烷基)-NH(C_1-C_{10}烷基)$_2$、-NH-(C_1-C_{10}伸烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)-(C_1-C_{10}伸烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)，其中烷基、伸烷基、烯基及炔基可經取代或未經取代。取代基之實例包括且不限於-O(CH_2)$_n$$OCH_3$及-O($CH_2$)$_n$$NH_2$(其中n為1至約10)、MOE、DMAOE、DMAEOE。本文中亦涵蓋WO 2001/088198及Martin等人, *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 486-504中所述之經修飾之糖。在一些實施例中，經修飾之糖包含一或多個選自以下之基團：經取代之矽烷基、RNA裂解基團、報導基因、螢光標記、嵌入劑、用於改良核酸之藥物動力學特性之基團、用於改良核酸之藥效學特性之基團或其他具有類似特性之取代基。在一些實施例中，在糖或經修飾糖之2'、3'、4'、5'或6'位置中之一或多者進行修飾，包括在3'-末端核苷酸上或在5'-末端核苷酸之5'位置中之糖的3'位置。在一些實施例中，RNA包含在2'位置具有2'-OH或2'-OR^1之糖，其中OR^1為視情況經取代之烷基，包括2'-OMe。

在一些實施例中，2'-修飾為2'-F。

在一些實施例中，核糖之2'-OH經取代基置換，該取代基包括以下中之一者：-H、-F；$-CF_3$、-CN、$-N_3$、-NO、$-NO_2$、-OR'、-SR'或$-N(R')_2$，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述；$-O-(C_1-C_{10}$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$-O-(C_1-C_{10}$伸烷基$)-O-(C_1-C_{10}$烷基)、$-O-(C_1-C_{10}$伸烷基$)-NH-(C_1-C_{10}$烷基)或$-O-(C_1-C_{10}$伸 烷 基$)-NH(C_1-C_{10}$烷 基$)_2$、$-NH-(C_1-C_{10}$伸 烷 基$)-O-(C_1-C_{10}$烷基)或$-N(C_1-C_{10}$烷基$)-(C_1-C_{10}$伸烷基$)-O-(C_1-C_{10}$烷基)，其中烷基、伸烷基、烯基及炔基可經取代或未經取代。在一些實施例中，2'-OH經-H置換(去氧核糖)。在一些實施例中，2'-OH經-F置換。在一些實施例中，2'-OH經-OR'置換。在一些實施例中，2'-OH經-OMe置換。在一些實施例中，2'-OH經$-OCH_2CH_2OMe$置換。

經修飾之糖亦包括鎖核酸(LNA)。在一些實施例中，糖碳原子上之二個取代基一起形成二價部分。在一些實施例中，二個取代基係在二個不同的糖碳原子上。在一些實施例中，所形成之二價部分具有如本文中所定義之結構-L-。在一些實施例中，-L-為$-O-CH_2-$，其中$-CH_2-$視情況經取代。在一些實施例中，-L-為$-O-CH_2-$。在一些實施例中，-L-為-O-CH(Et)-。在一些實施例中，-L-介於糖部分之C2與C4之間。在一些實施例中，鎖核酸具有如下所示之結構。以下指出該結構之鎖核酸，其中Ba表示如本文所述之核鹼基或經修飾之核鹼基，且其中R^{2s}為$-OCH_2C4'-$。

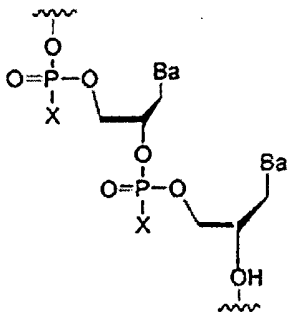


C2'OCH$_2$C4' = LNA(鎖核酸)　　R^{2s} = OCH$_2$C4'

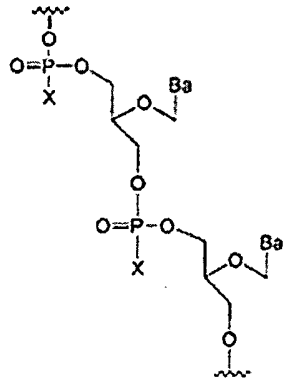
在一些實施例中，經修飾之糖為ENA，諸如在例如Seth等人, J Am Chem Soc. 2010年10月27日; 132(42): 14942-14950中所述之彼等ENA。在一些實施例中，經修飾之糖為異種核酸(xenonucleic acid；XNA)中所存在之彼等糖中之任一者，例如阿拉伯糖、無水己糖醇、蘇糖、2'-氟阿拉伯糖，或環己烯。

經修飾之糖包括諸如環丁基或環戊基部分之糖模擬物代替呋喃戊糖(pentofuranosyl sugar)。教示該等經修飾之糖結構之製備的代表性美國專利包括(但不限於)美國專利第4,981,957號：第5,118,800號：第5,319,080號及第5,359,044號。所涵蓋之一些經修飾之糖包括核糖環內之氧原子經氮、硫、硒或碳置換之糖。在一些實施例中，經修飾之糖為經修飾之核糖，其中核糖環內之氧原子經氮置換，且其中氮視情況經烷基(例如，甲基、乙基、異丙基等)取代。

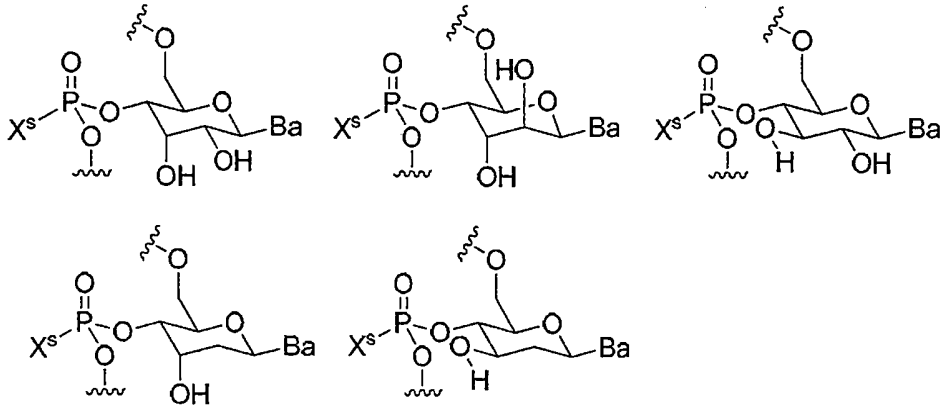
經修飾之糖之非限制性實例包括甘油，其形成甘油核酸(GNA)類似物。GNA類似物之一個實例顯示如下且描述於Zhang, R等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, *130*, 5846-5847；Zhang L等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, *127*, 4174-4175及Tsai CH等人, *PNAS*, 2007, 14598-14603 (X = O$^-$)中：



GNA衍生之類似物基於甲醯基甘油之混合縮醛縮醛胺之可撓性核酸(FNA)的另一實例描述於Joyce GF等人, *PNAS*, 1987, *84*, 4398-4402；及Heuberger BD及Switzer C, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, *130*, 412-413中，且顯示如下：

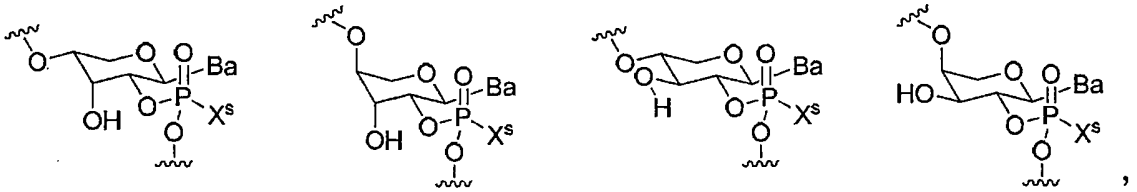


經修飾糖之額外非限制性實例包括己哌喃糖基(6'至4')、戊哌喃糖基(4'至2')、戊哌喃糖基(4'至3')或四呋喃糖基(3'至2')糖。在一些實施例中，己哌喃糖基(6'至4')糖具有以下式中之任一者：



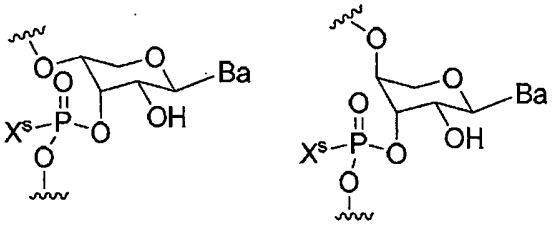
其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「-XLR^1」且Ba如本文所定義。

在一些實施例中，戊哌喃糖基(4'至2')糖具有以下式中之任一者：



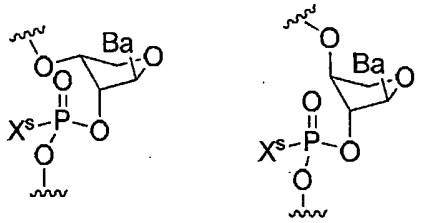
其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「-XLR^1」且Ba如本文所定義。

在一些實施例中，戊哌喃糖基(4'至3')糖具有以下式中之任一者：



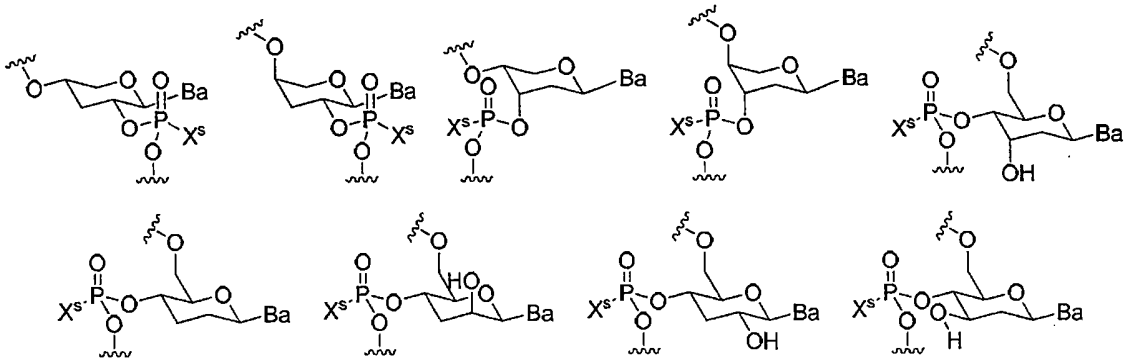
其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「-XLR^1」且Ba如本文所定義。

在一些實施例中，四哌喃糖基(3'至2')糖具有以下式中之任一者：



其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「-XLR^1」且Ba如本文所定義。

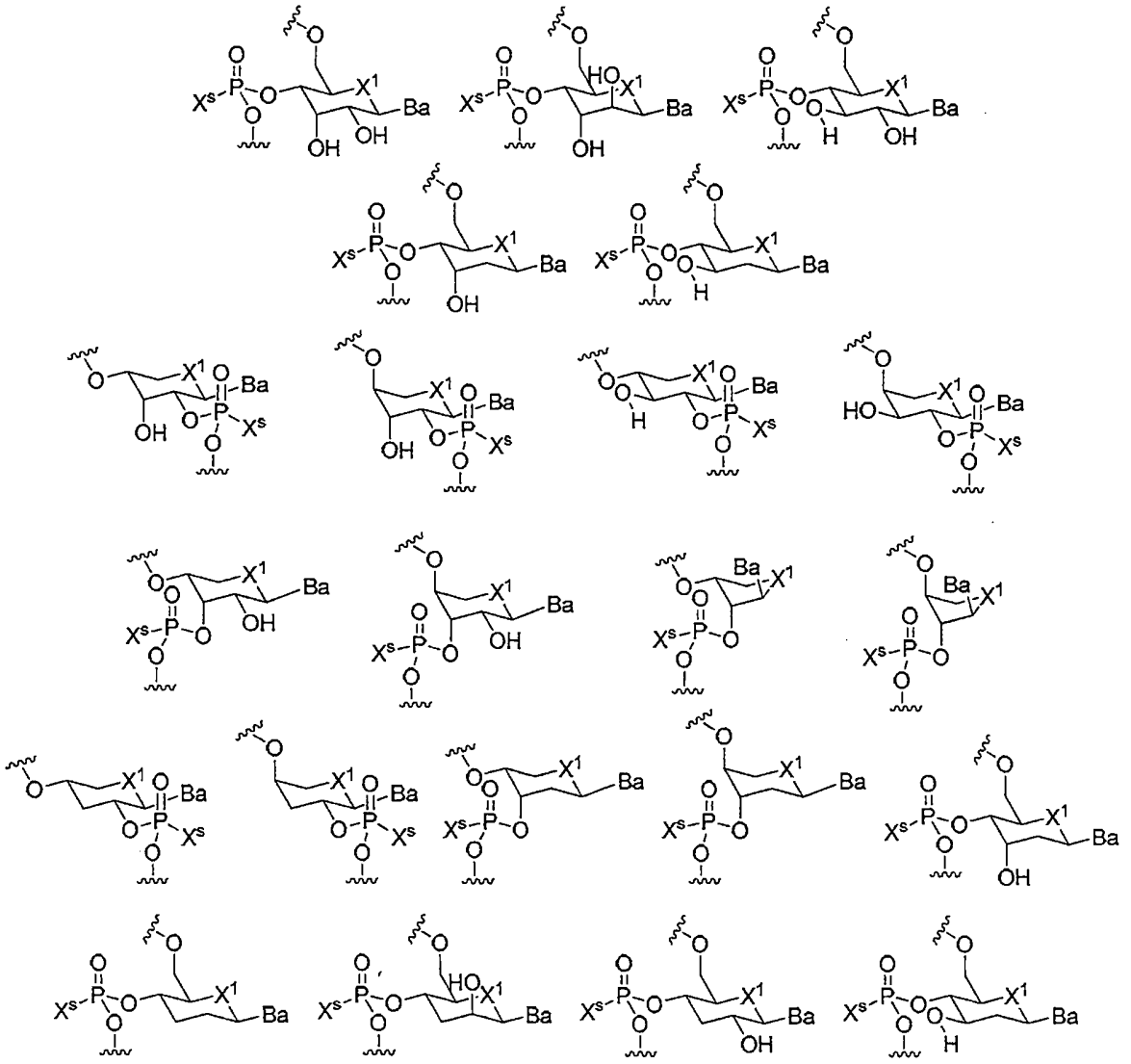
在一些實施例中，經修飾之糖具有以下式中之任一者：



其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「$-XLR^1$」且Ba如本文所定義。

在一些實施例中，糖部分中之一或多個羥基視情況且獨立地經鹵素、R' $-N(R')_2$、-OR'或-SR'置換，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，糖模擬物如下文所示，其中X^s對應於本文中所述之P修飾基團「$-XLR^1$」，Ba如本文所定義，且X^1選自-S-、-Se-、$-CH_2-$、-NMe-、-NEt-或-NiPr-。



在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物中之糖中至少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)(包括該等百分比)經修飾。在一些實施例中，僅嘌呤殘基經修飾(例如，約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]嘌呤殘基經修飾)。在一些實施例中，僅嘧啶殘基經修飾(例如，約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]嘧啶殘基經修飾)。在一些實施例中，嘌呤及嘧啶殘基均經修飾。

經修飾之糖及糖模擬物可藉由此項技術中已知之方法製備，包括(但不限於)：A. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118；M. Bohringer等人, Helv. Chim. Acta (1992), 75:1416-1477；M. Egli等人, J. Am. Chem.

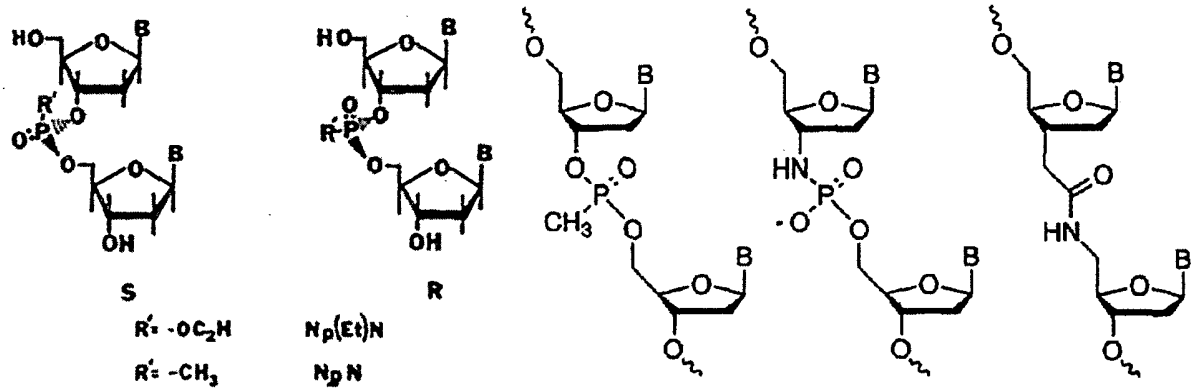
Soc. (2006), 128(33):10847-56；A. Eschenmoser *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis,* C. Chatgilialoglu及V. Sniekus編, (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), 第293頁；K.-U. Schoning等人, Science (2000), 290:1347-1351；A. Eschenmoser等人, Helv. Chim. Acta (1992), 75:218；J. Hunziker等人, Helv. Chim. Acta (1993), 76:259；G. Otting等人, Helv. Chim. Acta (1993), 76:2701；K. Groebke等人, Helv. Chim. Acta (1998), 81:375；及A. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118。針對2'修飾之修飾可見於Verma, S等人 *Annu. Rev. Biochem.* **1998,** 67, 99-134及其中之所有參考文獻中。針對核糖之特異性修飾可見於以下參考文獻中：2'-氟基(Kawasaki等人, *J. Med. Chem.,* **1993,** 36, 831- 841)、2'-MOE (Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1996,** 79, 1930-1938)、「LNA」(Wengel, J. *Acc. Chem. Res.* **1999,** *32,* 301-310)。在一些實施例中，經修飾之糖為以引用的方式併入本文中之PCT公開案第WO2012/030683號中所述的彼等糖中之任一者，及/或描繪於本文中。在一些實施例中，經修飾之糖為以下中之任一者中所述的任何經修飾之糖：Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；Hendrix等人 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup等人 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Jepsen等人 2004 Oligo. 14: 130-146；Jones等人 J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Koizumi等人 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Koshkin等人 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar等人 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Lauritsen等人 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Mesmaeker等人 Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita等人 2001 Nucl. Acids Res.

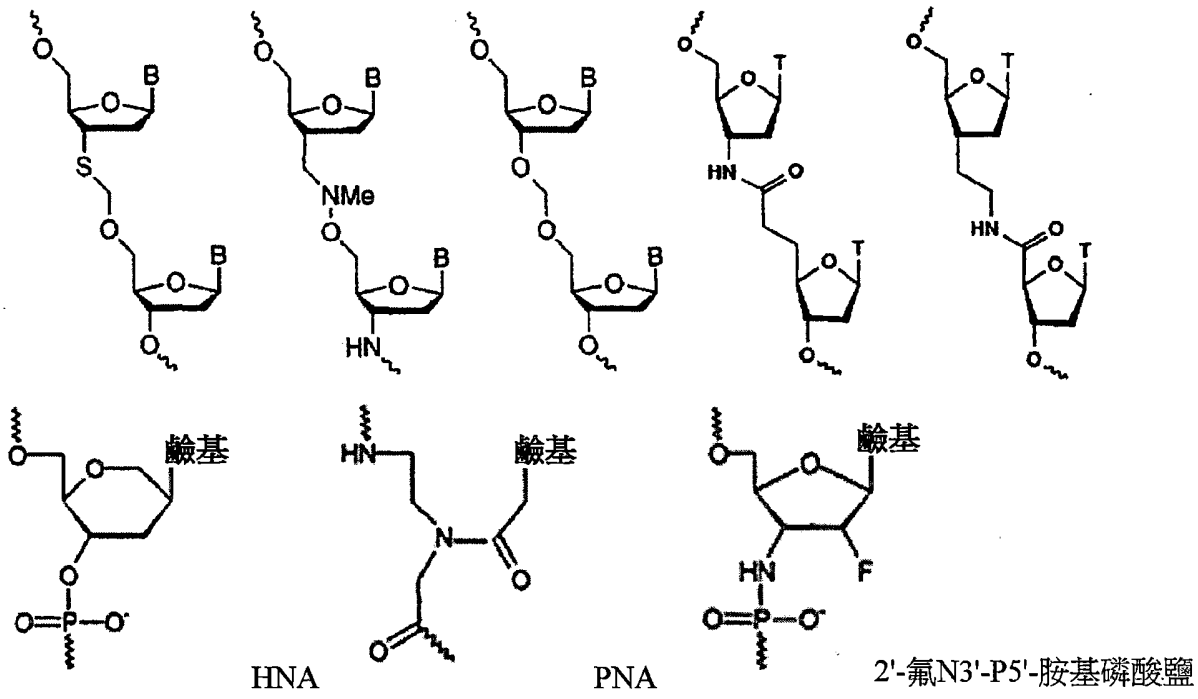
增刊1: 241-242；Morita等人 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Nielsen等人 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen等人 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Obika等人 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika等人 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404；Pallan等人 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Petersen等人 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Rajwanshi等人 1999 Chem. Commun. 1395-1396；Schultz等人 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Seth等人 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth等人 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth等人 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581；Seth等人 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；Seth等人 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等人 Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh等人 1998 Chem. Comm. 1247-1248；Singh等人 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39；Singh等人 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Ts'o等人 Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot等人 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur等人 J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；WO 20070900071；WO 20070900071；或WO 2016/079181。

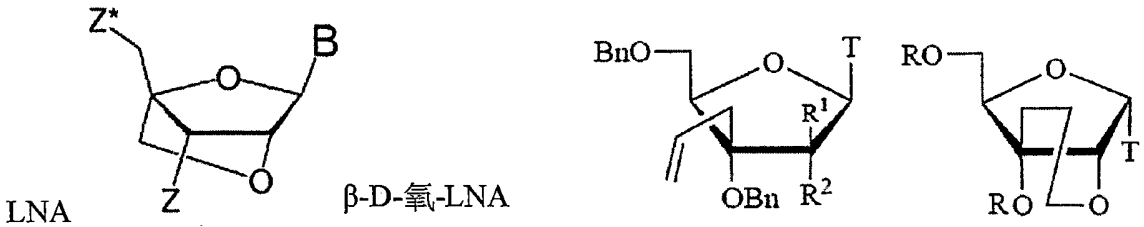
在一些實施例中，經修飾之糖部分為視情況經取代之戊糖或己糖部分。在一些實施例中，經修飾之糖部分為視情況經取代之戊糖部分。在一些實施例中，經修飾之糖部分為視情況經取代之己糖部分。在一些實施例

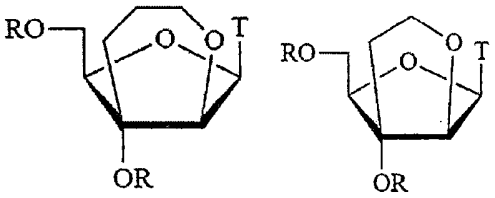
中，經修飾之糖部分為視情況經取代之核糖或己糖醇部分。在一些實施例中，經修飾之糖部分為視情況經取代之核糖部分。在一些實施例中，經修飾之糖部分為視情況經取代之己糖醇部分。

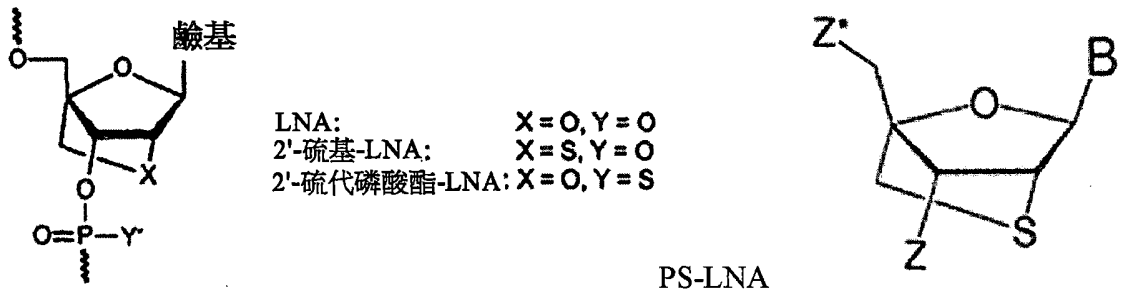
在一些實施例中，例示性經修飾之核苷酸間鍵聯及/或糖係選自：

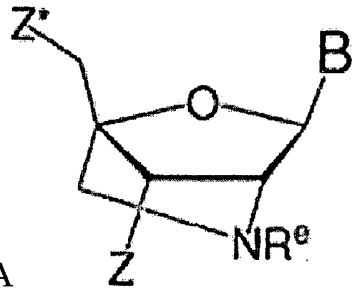



鹼基
鹼基
鹼基
HNA
PNA
2'-氟N3'-P5'-胺基磷酸鹽

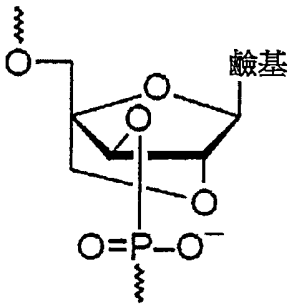

LNA
β-D-氧-LNA


2'-O,3'-C-連鎖雙環

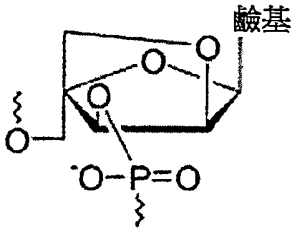

鹼基
LNA: X = O, Y = O
2'-硫基-LNA: X = S, Y = O
2'-硫代磷酸酯-LNA: X = O, Y = S
PS-LNA



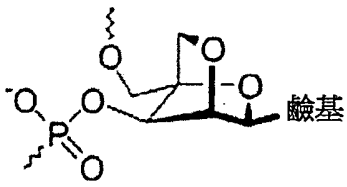
β-D-硫基-LNA



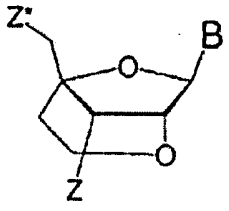
β-D-胺基-LNA



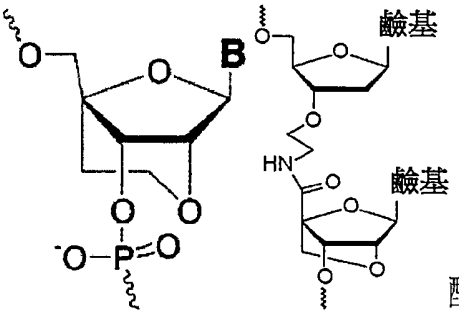
xylo-LNA [c]



α-L-LNA

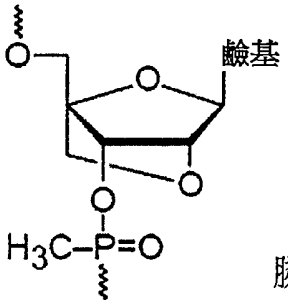


ENA

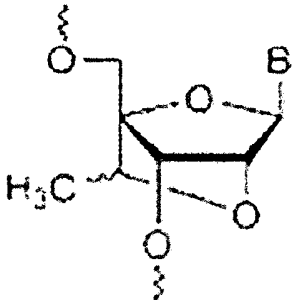


β-D-ENA

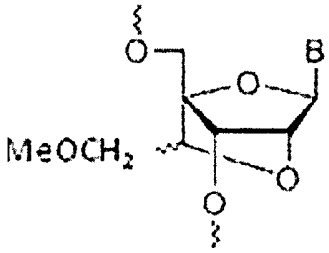
醯胺連鎖LNA



膦酸甲酯-LNA

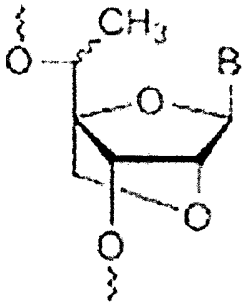


(*R*, *S*)-cEt

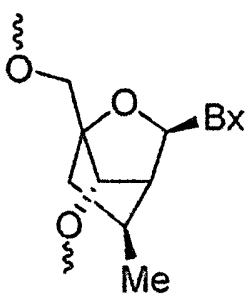


(*R*,*S*)-cMOE

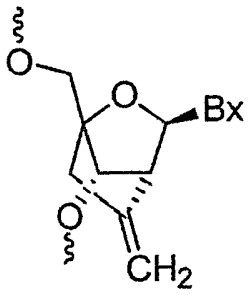
(*R*, *S*)-cMOE



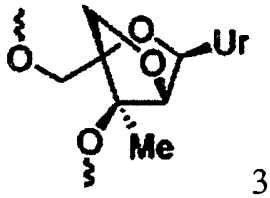
(*R*, *S*)-5'-Me-LNA



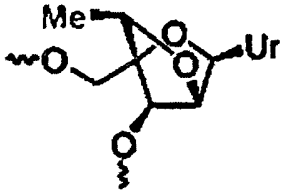
S-Me cLNA



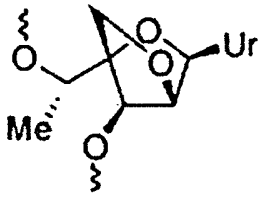
亞甲基-cLNA



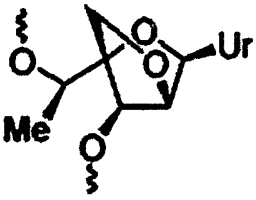
3'-Me-α-L-LNA



R-6'-Me-α-L-LNA



S-5'-Me-α-L-LNA



R-5'-Me-α-L-LNA

在一些實施例中，R^1為如所定義及所描述之R。在一些實施例中，R^2為R。在一些實施例中，R^e為R。在一些實施例中，R^e為H、CH_3、Bn、$COCF_3$、苯甲醯基、苯甲基、芘-1-基羰基、芘-1-基甲基、2-胺乙基。在一些實施例中，例示性經修飾之核苷酸間鍵聯及/或糖係選自以下各者中所述之彼等者：Ts'o等人 Ann. N. Y. Acad. Sci. **1988**, 507, 220；Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 3143；Mesmaeker等人 Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1994**, 33, 226；Jones等人 J. Org. Chem. **1993**, 58, 2983；Vasseur等人 J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 4006；Van Aerschot等人 **1995** Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Hendrix等人 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Koshkin等人 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Hyrup等人 **1996** Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Nielsen等人 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Schultz等人 **1996** Nucleic Acids Res. 24: 2966；Obika等人 **1997** Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika等人 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404； Singh等人 1998

Chem. Comm. 1247-1248；Kumar等人 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Nielsen等人 **1997** J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Singh等人 **1998** J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Seth等人 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581；Singh等人 **1998** J. Org. Chem. 63: 10035-39；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Petersen等人 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Rajwanshi等人 **1999** Chem. Commun. 1395-1396；Jepsen等人 2004 Oligo. 14: 130-146；Morita等人 **2001** Nucl. Acids Res. 增刊1: 241-242；Morita等人 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita等人 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Koizumi等人 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Lauritsen等人 **2002** Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen等人 **2003** Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；WO 20070900071；Seth等人, Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Seth等人 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth等人 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47；Pallan等人 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Seth等人 **2010** J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth等人 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；WO 2016/079181；US 6,326,199；US 6,066,500；及US 6,440,739，其中之每一者的鹼基及糖修飾以引用的方式併入本文中。

寡核苷酸

在一些實施例中，本發明提供對掌性受控的寡核苷酸及寡核苷酸組合物。舉例而言，在一些實施例中，所提供組合物含有預定含量之一或多個個別寡核苷酸類型，其中寡核苷酸類型由以下定義：1)鹼基序列；2)主鏈鍵聯模式；3)主鏈對掌性中心模式；及4)主鏈P修飾模式。在一些實施

例中，特定寡核苷酸類型可由以下定義：1A)鹼基一致性；1B)鹼基修飾模式；1C)糖修飾模式；2)主鏈鍵聯模式；3)主鏈對掌性中心模式；及4)主鏈P修飾模式。在一些實施例中，相同寡核苷酸類型之寡核苷酸為相同的。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為單聚體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為P修飾單聚體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為立體單聚體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為組態*R*p之立體單聚體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為組態*S*p之立體單聚體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為交替體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為P修飾交替體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為立體交替體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為嵌段體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為P修飾嵌段體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為立體嵌段體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為間隔體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為跳過體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為半聚體。在一些實施例中，半聚體為5'端或3'端之序列具有寡核苷酸其餘部分不具有之結構特徵的寡核苷酸。在一些實施例中，5'端或3'端具有或包含2至20個核苷酸。在一些實施例中，結構特徵為鹼基修飾。在一些實施例中，結構特徵為糖修飾。在一些實施例中，結構特徵為P修飾。在一些實施例中，結構特徵為對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學。在一些實施例中，結構特徵為或包含對掌性核苷酸間鍵聯之鹼基修飾、糖修飾、P修飾或立體化學或其組合。在

一些實施例中，半聚體為5'端序列之各糖部分共用共同修飾的寡核苷酸。在一些實施例中，半聚體為3'端序列之各糖部分共用共同修飾之寡核苷酸。在一些實施例中，5'或3'端序列之共同糖修飾不為寡核苷酸中之任何其他糖部分所共用。在一些實施例中，例示性半聚體為一種寡核苷酸，其一端包含經取代或未經取代之2'-O-烷基糖修飾之核苷、經雙環糖修飾之核苷、β-D-核糖核苷或β-D-去氧核糖核苷(例如經2'-MOE修飾之核苷及經LNA™或ENA™雙環糖修飾之核苷)的序列且另一端包含具有不同糖部分之核苷(諸如經取代或未經取代之2'-O-烷基糖修飾之核苷、經雙環糖修飾之核苷或天然核苷)的序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為單聚體、交替體、嵌段體、間隔體、半聚體及跳過體中之一或多者之組合。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為單聚體、交替體、嵌段體、間隔體及跳過體中之一或多者之組合。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為交替體及間隔體。在一些實施例中，所提供之核苷酸為間隔體及跳過體。化學及合成技術中之技術人員將認識到，諸多其他模式組合為可用的且僅受用於根據本發明方法合成所提供寡核苷酸所需之組成部分的商業可獲得性及/或合成可行性限制。在一些實施例中，半聚體結構提供有利益處。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為在5'端序列中包含經修飾之糖部分的5'-半聚體。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為在5'端序列中包含經修飾之2'-糖部分的5'-半聚體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之核苷酸。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之核苷。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷。在

一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之LNA。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之核鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之天然核鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之經修飾之核鹼基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個5-甲基胞嘧啶核苷、5-羥甲基胞嘧啶核苷、5-甲醯基胞嘧啶或5-羧基胞嘧啶。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個5-甲基胞嘧啶核苷。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之糖。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代的天然產生之DNA及RNA中所存在之糖。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之核糖或去氧核糖。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之核糖或去氧核糖，其中核糖或去氧核糖部分之一或多個羥基視情況且獨立地經鹵素、R'、$-N(R')_2$、-OR'或-SR'置換，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經鹵素、R'、$-N(R')_2$、-OR'或-SR'取代，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經鹵素取代。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經一或多個鹵素-F取代。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地

經-OR'取代，其中各R'獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經-OR'取代，其中各R'獨立地為視情況經取代之C_1-C_6脂族基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經-OR'取代，其中各R'獨立地為視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經-OMe取代。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個視情況經取代之去氧核糖，其中去氧核糖之2'位置視情況且獨立地經-O-甲氧基乙基取代。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為單股寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為混合寡核苷酸股。在某些實施例中，所提供之寡核苷酸為部分混合之寡核苷酸股。在某些實施例中，所提供之寡核苷酸為完全混合之寡核苷酸股。在某些實施例中，所提供之寡核苷酸為雙股寡核苷酸。在某些實施例中，所提供之寡核苷酸為三股寡核苷酸(例如，三螺旋體)。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為嵌合寡核苷酸。舉例而言，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為DNA-RNA嵌合體、DNA-LNA嵌合體等。

在一些實施例中，包含WO2012/030683中所描繪之寡核苷酸的結構中之任一者可根據本發明方法修飾，得到其對掌性受控變異體。舉例而言，在一些實施例中，對掌性受控變異體包含在鍵聯磷中之任何一或多者處之立體化學修飾及/或在鍵聯磷中之任何一或多者處之P修飾。舉例而

言，在一些實施例中，預先選擇WO2012/030683之寡核苷酸之特定核苷酸單元在彼核苷酸單元之鍵聯磷處進行立體化學修飾及/或在彼核苷酸單元之鍵聯磷處進行P修飾。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸具有圖中所描繪之結構中之任一者。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸為圖中所描繪之結構中之任一者的變異體(例如，修飾版本)。WO2012/030683之相關揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為治療劑。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為反義寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為反基因寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為誘騙性寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為DNA疫苗之一部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為免疫調節性寡核苷酸，例如免疫刺激性寡核苷酸及免疫抑制性寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為佐劑。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為適體。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為核糖核酸酶。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為去氧核糖核酸酶(DNA酶(DNAzyme/DNA enzyme))。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為siRNA。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為微小RNA(microRNA/miRNA)。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為ncRNA (非編碼RNA)，包括長非編碼RNA (lncRNA)及小非編碼RNA，諸如piwi相互作用RNA (piwi-

interacting RNA；piRNA)。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸與結構RNA (例如tRNA)互補。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為核酸類似物，例如GNA、LNA、PNA、TNA及N-嗎啉基。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為P經修飾之前藥。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸為引子。在一些實施例中，引子係用於基於聚合酶之鏈反應(亦即，PCR)中擴增核酸。在一些實施例中，引子係用於PCR之任何已知變體中，諸如反轉錄PCR (RT-PCR)及即時PCR。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸經表徵具有調節核糖核酸酶H活化之能力。舉例而言，在一些實施例中，藉由立體控制之硫代磷酸酯核酸類似物之存在來調節核糖核酸酶H活化，其中天然DNA/RNA比*R*p立體異構體易受影響或與*R*p立體異構體易受影響之程度相同，*R*p立體異構體又比相應*S*p立體異構體易受影響。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸經表徵具有間接或直接增加或降低蛋白質活性或者抑制或促進蛋白質表現的能力。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸的特徵在於，其適用於控制細胞增殖、病毒複製及/或任何其他細胞信號傳導過程。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約200個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約180個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約160個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約140個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約120

個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約100個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約90個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約80個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約70個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約60個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約50個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約40個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約30個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約29個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約28個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約27個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約26個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約25個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約24個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約23個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約22個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約21個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約2至約20個核苷酸單元。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約200個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約180個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約160個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約140個

核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約120個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約100個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約90個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約80個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約70個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約60個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約50個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約40個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約30個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約29個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約28個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約27個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約26個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約25個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約24個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約23個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約22個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約21個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約4至約20個核苷酸單元。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約5至約10個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約10至約30個核苷酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約15至約25個核苷

酸單元。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之長度為約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核苷酸單元。

在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少2個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少3個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少4個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少5個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少6個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少7個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少8個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少9個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少10個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少11個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少12個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少13個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少14個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少15個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少16個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少17個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少18個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少19個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少20個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少21個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少22個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少23個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少24個核苷酸單元。在一些實施例中，寡核苷酸之長度為至少25個核苷酸單元。在一些其他實施例中，寡核

苷酸之長度為至少30個核苷酸單元。在一些其他實施例中，寡核苷酸為長度為至少18個核苷酸單元之互補股的雙螺旋體。在一些其他實施例中，寡核苷酸為長度為至少21個核苷酸單元之互補股的雙螺旋體。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸之5'端及/或3'端經修飾。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之5'端及/或3'端經末端封端部分修飾。此類包括末端封端部分之修飾的實例在本文及此項技術中廣泛描述，例如(但不限於)美國專利申請公開案US 2009/0023675A1中所述之彼等修飾。

在一些實施例中，特徵為1)共同鹼基序列及長度、2)共同主鏈鍵聯模式及3)共同主鏈對掌性中心模式之寡核苷酸類型的寡核苷酸具有相同化學結構。舉例而言，其具有相同鹼基序列、相同核苷修飾模式、相同主鏈鍵聯模式(亦即，核苷酸間鍵聯類型模式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、相同主鏈對掌性中心模式(亦即鍵聯磷立體化學(*R*p/*S*p)模式)及相同主鏈磷修飾模式(例如，式**I**中之「-XLR^1」基團之模式)。

例示性寡核苷酸及組合物

在一些實施例中，本發明提供適用於此項技術中已知之各種目的的寡核苷酸及/或寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明提供具有改良特性(例如活性、毒性等)之寡核苷酸組合物。非限制性例示性組合物列於如下：

	表2A. 例示性寡核苷酸及組合物
WV-459	m5C*m5C*G*T*m5C*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C*A*m5C*G*m5C*A
WV-485	m5C*Sm5C*SG*ST*Sm5C*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*Sm5C*RA*SG*Sm5C*SA*Sm5C*SG*Sm5C*SA
WV-458	m5Ceo*m5Ceo*Geo*Teo*m5Ceo*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C*Aeo*m5Ceo*Geo*m5Ceo*Aeo
WV-486	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*Sm5C*SA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-487	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*Sm5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-488	m5Ceo*Rm5Ceo*RGeo*RTeo*Rm5Ceo*RG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S

	m5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Rm5Ceo*RGeo*Rm5Ceo*RAeo
ONT-83	Geo*Teo*m5Ceo*m5Ceo*m5Ceo*T*G*A*A*G*A*T*G*T*m5C*Aeo*Aeo*Teo*Geo*m5Ceo
ONT-82	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-84	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*ST*Sm5C*SAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
ONT-85	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*ST*Sm5C*SAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-86	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
WV-917	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mU*mU*mC
WV-1085	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmC*SmU*SmU*SmC
WV-1086	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmC*RmU*RmU*RmC
WV-1087	mGmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmUmC
WV-1091	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*RmC
WV-1092	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC
WV-1510	G*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SC
WV-1511	G*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*C
WV-1497	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC
WV-1655	Geo*Geom5CeoAeom5Ceo*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*Aeom5CeoTeoTeo*m5Ceo

	表3A. 例示性寡核苷酸及組合物之簡單說明.
WV-459	全DNA，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體無規
WV-485	全DNA，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純，DNA中一個Rp
WV-458	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體無規
WV-486	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純
WV-487	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純，DNA中一個Rp
WV-488	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純，DNA中一個Rp及Rp翼
ONT-83	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體無規
ONT-82	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純
ONT-84	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，立體純
ONT-85	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，Rp翼
ONT-86	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，各胞嘧啶核苷經5-甲基化，Sp翼
WV-917	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體無規
WV-1085	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體純，DNA中一個Rp

WV-1086	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體純，DNA中一個Rp及Rp翼
WV-1087	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體純，DNA中一個Rp，PO翼
WV-1091	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體純，DNA中一個Rp，各末端具有一個Rp之PO翼
WV-1092	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體純，DNA中一個Rp，各末端具有一個Sp之PO翼
WV-1510	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA)間隔體，立體純，DNA中一個Rp，各末端具有一個Sp之PO翼
WV-1511	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA)間隔體，立體無規
WV-1497	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)間隔體，立體無規，各末端具有一個PS之PO翼
WV-1655	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)間隔體，立體無規，各末端具有一個PS之PO翼

在一些實施例中，*僅表示立體無規硫代磷酸酯鍵聯；*S表示*S*p硫代磷酸酯鍵聯；*R表示*R*p硫代磷酸酯鍵聯；所有未經標記之鍵聯為天然磷酸酯鍵聯；鹼基前面之m表示2'-OMe；鹼基後面之eo表示2'-MOE。

	表2B. 例示性寡核苷酸及組合物
WV-942	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
ONT-395	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-884	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-885	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU
WV-886	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
WV-887	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*mG*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-888	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-889	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-890	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
WV-891	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*RmG*SmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-892	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-893	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-894	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-895	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU

WV-896	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-897	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU

	表3B. 例示性寡核苷酸及組合物之簡單說明.
WV-942	全2'OMe核苷；PS立體化學：皆為立體無規PS鍵聯
ONT-395	全2'OMe核苷；PS立體化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-884	全2'OMe核苷；PS立體化學：全Rp PS鍵聯
WV-885	全2'OMe核苷；PS立體化學：$(SpRp)_9Sp$
WV-886	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Rp_3Sp_{13}Rp_3$
WV-887	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Sp_3Rp_{13}Sp_3$
WV-888	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-889	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Sp_5(RpRpSp)_3Sp_5$
WV-890	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Rp_3Sp_2Rp_2SpRp_3SpRp_2Sp_2Rp_3$
WV-891	全2'OMe核苷；PS立體化學：$Sp_3Rp_2Sp_2RpSp_3RpSp_2Rp_2Sp_3$
WV-892	全2'OMe核苷；PS立體化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-893	全2'OMe核苷；PS立體化學：$RpSp_{17}Rp$
WV-894	全2'OMe核苷；PS立體化學：A及U為Sp，G及C為Rp
WV-895	全2'OMe核苷；PS立體化學：G及C為Sp，A及U為Rp
WV-896	全2'OMe核苷；PS立體化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-897	全2'OMe核苷；PS立體化學：A及G為Sp，C及U為Rp

	表2C. 例示性寡核苷酸及組合物
WV-1107	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T
WV-1108	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU
WV-1109	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA*RT*RT*RT*RC*RT
WV-1110	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC*ST
WV-1111	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*ST
WV-1112	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmUmUmCmU
WV-1113	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*SmUC*SmU
WV-1114	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT*SmCmU
WV-1115	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*SmU
WV-1116	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST*SC*SmU
WV-1117	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*SmU
WV-1118	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC*SmU
WV-1119	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*Sm

	U
WV-1120	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU
WV-1131	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T
WV-1132	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU
WV-1133	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU
WV-1134	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU
WV-1135	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU
WV-1136	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU
WV-1137	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU
WV-1138	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU
WV-1139	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU
WV-1140	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU

	表3C. 例示性寡核苷酸及組合物之簡單說明.
WV-1107	全DNA核苷；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1108	全2'OMe核苷；主鏈化學：皆為PO鍵聯
WV-1109	全DNA核苷；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-1110	全DNA核苷；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-1111	核苷化學：$(DNA)_5$-$(2'OMe)_9$-$(DNA)_6$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1112	核苷化學：$(2'OMe)_4$-$(DNA)_3$-(2'OMe)-$(DNA)_4$-(2'OMe)-$(DNA)_3$-$(2'OMe)_4$核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1113	核苷化學：$\{(DNA)-(2'OMe)\}_{10}$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1114	核苷化學：$\{(2'OMe)-(DNA)\}_9$-$(2'OMe)_2$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1115	核苷化學：$\{(DNA)_2$-$(2'OMe)_2\}_2$-$(DNA)_3$-$\{(2'OMe)_2$-$(DNA)_2\}_2$ -(2'OMe)；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1116	核苷化學：$(DNA)_3$-$(2'OMe)_3$-$(DNA)_2$-$(2'OMe)_3$-$(DNA)_2$-$(2'OMe)_3$-$(DNA)_3$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1117	核苷化學：$(DNA)_4$-$(2'OMe)_4$-$(DNA)_3$-$(2'OMe)_4$-$(DNA)_4$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1118	核苷化學：$\{(DNA)_3$-$(2'OMe)\}_5$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1119	核苷化學：$(2'OMe)_4$-$(DNA)_5$-$(2'OMe)_5$-$(DNA)_5$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1120	核苷化學：$(DNA)_2$-$(2'OMe)_8$-(DNA)-$(2'OMe)_2$- (DNA)-(2'OMe)-$(DNA)_4$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為Sp-PS
WV-1131	核苷化學：$(DNA)_5$-$(2'OMe)_9$-$(DNA)_6$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1132	核苷化學：$(2'OMe)_4$-$(DNA)_3$-(2'OMe)-$(DNA)_4$-(2'OMe)-$(DNA)_3$-$(2'OMe)_4$核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1133	核苷化學：$\{(DNA)-(2'OMe)\}_{10}$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1134	核苷化學：$\{(2'OMe)-(DNA)\}_9$-$(2'OMe)_2$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS

WV-1135	核苷化學：{(DNA)$_2$-(2'OMe)$_2$}$_2$-(DNA)$_3$-{(2'OMe)$_2$-(DNA)$_2$}$_2$ -(2'OMe)；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1136	核苷化學：(DNA)$_3$-(2'OMe)$_3$-(DNA)$_2$-(2'OMe)$_3$-(DNA)$_2$-(2'OMe)$_3$-(DNA)$_3$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1137	核苷化學：(DNA)$_4$-(2'OMe)$_4$-(DNA)$_3$-(2'OMe)$_4$-(DNA)$_4$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1138	核苷化學：{(DNA)$_3$-(2'OMe)}$_5$；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1139	核苷化學：(2'OMe)$_4$-(DNA)$_5$-(2'OMe)$_5$-(DNA)$_5$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS
WV-1140	核苷化學：(DNA)$_2$-(2'OMe)$_8$-(DNA)-(2'OMe)$_2$- (DNA)-(2'OMe)-(DNA)$_4$-(2'OMe)核苷；主鏈化學：2'OMe為PO，DNA為立體無規PS

	表2D. 例示性寡核苷酸及組合物
WV-1709	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1710	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1711	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*fG*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1712	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*fG*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*fU
WV-1713	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1714	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1715	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU
WV-1716	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU

	表3D. 例示性寡核苷酸及組合物之簡單說明.
WV-1709	全2'F核苷；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1710	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1711	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1712	核苷化學：{(2'OMe)-(2'F)}$_{10}$；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1713	核苷化學：(2'OMe)$_6$-(2'F)$_8$-(2'OMe)$_6$；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1714	核苷化學：(2'F)$_6$-(2'OMe)$_8$-(2'F)$_6$；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1715	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯
WV-1716	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：皆為立體無規PS鍵聯

	表2E. 例示性寡核苷酸及組合物
WV-XXX1	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA mUmUmUmCmU
WV-XXX2	mUmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA

	mUmUmUmCmU
WV-XXX3	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX4	mU*RmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX5	mU*RmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX6	mU*SmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX7	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XXX8	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*RmU*SmC*SmU
WV-XXX9	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*RmU*SmU*RmC*RmU
WV-XX10	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmCmU
WV-XX11	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX12	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX13	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmU*SmGmGmC*SmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX14	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX15	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX16	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX17	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX18	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*RmG*RmC*RA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX19	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX20	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*SmG*SmA*RmU*SmG*SmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX21	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX22	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX23	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RfA*RfU*RfU*R fU*RfC*RfU
WV-XX24	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RfA*R fU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX25	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX26	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SfA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX27	fU*SfC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SfU*SmG*SmG*SfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU

WV-XX28	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*RmG*RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX29	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SfU*RmG*SmG*SfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX30	fU*SfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*RmG*RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX31	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*SmG*RmG*RfC*SmA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX32	mU*SmC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SmU*SfG*SfG*SmC*SfA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX33	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC*RfA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX34	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SmU*RfG*SfG*SmC*RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX35	mU*SmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC*RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX36	mU*SmC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*SfG*RfG*RmC*SfA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX37	mU*SfC*SmA*SfA*SmG*SfG*SmA*SfA*SmG*SfA*SmU*SfG*SmG*SfC*SmA*SfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX38	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*R fU*RmC*RfU
WV-XX39	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*SmA*SfA*RmG*SfA*SmU*RfG*SmG*SfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*RfU
WV-XX40	mU*SfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*SfU
WV-XX41	mU*SfC*SmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*SfG*RmG*RfC*SmA*RfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX42	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX43	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX44	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX45	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX46	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX47	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX48	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RfC*RfU
WV-XX49	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX50	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX51	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX52	mU*SfC*SmA*SmA*SfG*SfG*SmA*SmA*SfG*SmA*SmU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SfC*SmU

WV-XX53	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RfC*RmU
WV-XX54	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*SmA*SmA*RfG*SmA*SmU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*RmU
WV-XX55	mU*SfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*SmU
WV-XX56	mU*SfC*SmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SfC*SmU
WV-XX57	fU*SmC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*SfA*SmG*SfA*SfU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU
WV-XX58	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RmC*RfU
WV-XX59	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*SfA*SfA*RmG*SfA*SfU*RmG*SmG*SmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*RfU
WV-XX60	fU*SmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*SfU
WV-XX61	fU*SmC*SfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SmC*SfU

	表3E. 例示性寡核苷酸及組合物之簡單說明.
WV-XXX1	全2'OMe核苷；主鏈化學：$(PO)_5(SpSpRp)_3(PO)_5$
WV-XXX2	全2'OMe核苷；主鏈化學：$(PO)_5(RpRpSp)_3(PO)_5$
WV-XXX3	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp(PO)_4(SpSpRp)_3(PO)_4Sp$
WV-XXX4	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp(PO)_4(RpRpSp)_3(PO)_4Rp$
WV-XXX5	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp(PO)_4(SpSpRp)_3(PO)_4Rp$
WV-XXX6	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp(PO)_4(RpRpSp)_3(PO)_4$ Sp
WV-XXX7	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp_5(SpSpRp)_3Sp_5$
WV-XXX8	全2'OMe核苷；主鏈化學：$SpRp(SpSpRp)_5Sp_2$
WV-XXX9	全2'OMe核苷；主鏈化學：$RpSp(RpRpSp)_5Rp_2$
WV-XX10	全2'OMe核苷；主鏈化學：$(PO)_5(SpSpPO)_3(PO)_5$
WV-XX11	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp(PO)_4(SpSpPO)_3(PO)_4Sp$
WV-XX12	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp(PO)_{17}Sp$
WV-XX13	全2'OMe核苷；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為PO
WV-XX14	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp_5(PO)_9Sp_5$
WV-XX15	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp_5(PO)_9Rp_5$
WV-XX16	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp_5Rp_9Sp_5$
WV-XX17	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp_5Sp_9Rp_5$
WV-XX18	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Sp_{10}Rp_9$
WV-XX19	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp_{10}Sp_9$
WV-XX20	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp_4(SpSpRp)_3Rp_6$
WV-XX21	全2'OMe核苷；主鏈化學：$Rp_6(SpSpRp)_3Rp_4$
WV-XX22	全2'F核苷；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX23	全2'F核苷；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX24	全2'F核苷；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX25	全2'F核苷；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$

WV-XX26	全2'F核苷；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX27	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX28	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX29	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX30	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX31	核苷化學：嘧啶為2'F，嘌呤為2'OMe；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX32	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX33	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX34	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX35	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX36	核苷化學：嘧啶為2'OMe，嘌呤為2'F；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX37	核苷化學：$\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX38	核苷化學：$\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX39	核苷化學：$\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX40	核苷化學：$\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX41	核苷化學：$\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX42	核苷化學：$(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX43	核苷化學：$(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX44	核苷化學：$(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX45	核苷化學：$(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX46	核苷化學：$(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX47	核苷化學：$(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX48	核苷化學：$(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX49	核苷化學：$(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX50	核苷化學：$(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX51	核苷化學：$(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX52	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX53	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX54	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX55	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX56	核苷化學：G及C為2'F，A及U為2'OMe；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp
WV-XX57	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：皆為Sp PS鍵聯
WV-XX58	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：皆為Rp PS鍵聯
WV-XX59	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：$Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX60	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：$SpRp_{17}Sp$
WV-XX61	核苷化學：A及U為2'F，G及C為2'OMe；主鏈化學：C及U為Sp，A及G為Rp

表4.例示性寡核苷酸

WAVE ID	鹼基序列	說明	立體化學[1]	註釋	目標/程式
ONT-395	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS	PRO051之對掌性版本(屈沙培森)	DMD
WV-942	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	PRO051 (屈沙培森)	DMD
WV-943	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子23對照	DMD
WV-2165	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	伊特普森-全2'Ome 30mer	DMD
WV-2179	ACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGGAG	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2180	CACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGGA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2181	UCACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGG	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2182	GUCACCAGAGUAACAGUCUGAGUAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2183	GUUGUGUCACCAGAGUAACAGUCUG	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2184	GGUUGUGUCACCAGAGUAACAGUCU	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2185	AGGUUGUGUCACCAGAGUAACAGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mC*mA*mG*mU*mC	XX		
WV-2186	CAGGUUGUGUCAC CAGAGUAACAGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2187	ACAGGUUGUGUCA CCAGAGUAACAG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG* mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2188	CCACAGGUUGUGU CACCAGAGUAAC	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2189	ACCACAGGUUGUG UCACCAGAGUAA	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU* mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2190	AACCACAGGUUGU GUCACCAGAGUA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU* mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2191	UAACCACAGGUUG UGUCACCAGAGU	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2192	GUAACCACAGGUU GUGUCACCAGAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2193	AGUAACCACAGGU UGUGUCACCAGA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2194	UAGUAACCACAGG UUGUGUCACCAG	mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2195	UUAGUAACCACAG GUUGUGUCACCA	mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2196	CUUAGUAACCACA GGUUGUGUCACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mU*mC*mA*mC*mC	XX		
WV-2197	CCUUAGUAACCAC AGGUUGUGUCAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU* mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2198	UCCUUAGUAACCA CAGGUUGUGUCA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2199	GUUUCCUUAGUAA CCACAGGUUGUG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2200	AGUUUCCUUAGUA ACCACAGGUUGU	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2201	CAGUUUCCUUAGU AACCACAGGUUG	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2202	GCAGUUUCCUUAG UAACCACAGGUU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2203	GGCAGUUUCCUUA GUAACCACAGGU	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC* mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2204	UGGCAGUUUCCUU AGUAACCACAGG	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2205	AUGGCAGUUUCCU UAGUAACCACAG	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2206	AGAUGGCAGUUUC CUUAGUAACCAC	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2207	GAGAUGGCAGUUU CCUUAGUAACCA	mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mA*mA*mC*mC*mA	XX		
WV-2208	GGAGAUGGCAGUU UCCUUAGUAACC	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2209	UGGAGAUGGCAGU UUCCUUAGUAAC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC* mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2210	UUGGAGAUGGCAG UUUCCUUAGUAA	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2211	UUUGGAGAUGGCA GUUUCCUUAGUA	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2212	AGUUUGGAGAUGG CAGUUUCCUUAG	mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2213	UAGUUUGGAGAUG GCAGUUUCCUUA	mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2214	CUAGUUUGGAGAU GGCAGUUUCCUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU* mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2215	UCUAGUUUGGAGA UGGCAGUUUCCU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2216	UUCUAGUUUGGAG AUGGCAGUUUCC	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG* mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2217	CAUUUCUAGUUUG GAGAUGGCAGUU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2218	GCAUUUCUAGUUU GGAGAUGGCAGU	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mG*mC*mA*mG*mU	XX		
WV-2219	AUGGCAUUUCUAG UUUGGAGAUGGC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2220	GAAGAUGGCAUUU CUAGUUUGGAGA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU* mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2221	AGGAAGAUGGCAU UUCUAGUUUGGA	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2222	AAGGAAGAUGGCA UUUCUAGUUUGG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2223	CAAGGAAGAUGGC AUUUCUAGUUUG	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA* mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2224	CAUCAAGGAAGAU GGCAUUUCUAGU	mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2225	ACAUCAAGGAAGA UGGCAUUUCUAG	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2226	AACAUCAAGGAAG AUGGCAUUUCUA	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU* mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2227	CAACAUCAAGGAA GAUGGCAUUUCU	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2228	CUCCAACAUCAAG GAAGAUGGCAUU	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC* mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2229	ACCUCCAACAUCA AGGAAGAUGGCA	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA* mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mU*mG*mG*mC*mA	XX		
WV-2230	GUACCUCCAACAU CAAGGAAGAUGG	mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA* mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2231	AGGUACCUCCAAC AUCAAGGAAGAU	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2232	AGAGCAGGUACCU CCAACAUCAAGG	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2233	CAGAGCAGGUACC UCCAACAUCAAG	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA* mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2234	CUGCCAGAGCAGG UACCUCCAACAU	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC* mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2235	UCUGCCAGAGCAG GUACCUCCAACA	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC* mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2236	AUCUGCCAGAGCA GGUACCUCCAAC	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU* mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2237	AAUCUGCCAGAGC AGGUACCUCCAA	mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC* mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2238	AAAUCUGCCAGAG CAGGUACCUCCA	mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC* mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2239	GAAAUCUGCCAGA GCAGGUACCUCC	mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2240	UGAAAUCUGCCAG AGCAGGUACCUC	mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC* mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mA*mC*mC*mU*mC	XX		
WV-2241	UUGAAAUCUGCCA GAGCAGGUACCU	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG* mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2242	CCCGGUUGAAAUC UGCCAGAGCAGG	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2243	CCAAGCCCGGUUG AAAUCUGCCAGA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2244	UCCAAGCCCGGUU GAAAUCUGCCAG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU* mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2245	GUCCAAGCCCGGU UGAAAUCUGCCA	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC* mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2246	UCUGUCCAAGCCC GGUUGAAAUCUG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2247	UUCUGUCCAAGCC CGGUUGAAAUCU	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA* mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2248	GUUCUGUCCAAGC CCGGUUGAAAUC	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG* mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2249	AGUUCUGUCCAAG CCCGGUUGAAAU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC* mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU* mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2250	AAGUUCUGUCCAA GCCCGGUUGAAA	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC* mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU* mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2251	UAAGUUCUGUCCA AGCCCGGUUGAA	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU* mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mU*mU*mG*mA*mA	XX		
WV-2252	GUAAGUUCUGUCC AAGCCCGGUUGA	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2253	GGUAAGUUCUGUC CAAGCCCGGUUG	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2254	CGGUAAGUUCUGU CCAAGCCCGGUU	mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2255	UCGGUAAGUUCUG UCCAAGCCCGGU	mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU* mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC* mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2256	GUCGGUAAGUUCU GUCCAAGCCCGG	mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU* mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2257	AGUCGGUAAGUUC UGUCCAAGCCCG	mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG* mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2258	CAGUCGGUAAGUU CUGUCCAAGCCC	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA* mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2259	AAAGCCAGUCGGU AAGUUCUGUCCA	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC* mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2260	GAAAGCCAGUCGG UAAGUUCUGUCC	mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU* mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2261	GUCACCCACCAUC ACCCUCUGUGAU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC* mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU* mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2262	GGUCACCCACCAU CACCCUCUGUGA	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC* mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX	25-mer 2'-O甲基	DMD

		mU*mG*mU*mG*mA	XX		
WV-2263	AAGGUCACCCACC AUCACCCUCUGU	mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2264	CAAGGUCACCCAC CAUCACCCUCUG	mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2265	UCAAGGUCACCCA CCAUCACCCUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2266	CUCAAGGUCACCC ACCAUCACCCUC	mC*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2267	CUUGAUCAAGCAG AGAAAGCCAGUC	mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mC*mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC* mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2268	AUAACUUGAUCAA GCAGAGAAAGCC	mA*mU*mA*mA*mC*mU*mU*mG*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG*mA* mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XX	25-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2273	AGUAACAGUCUGA GUAGGAG	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC* mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2274	GAGUAACAGUCUG AGUAGGA	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU* mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2275	AGAGUAACAGUCU GAGUAGG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG* mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2276	CAGAGUAACAGUC UGAGUAG	mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA* mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2277	GUCACCAGAGUAA CAGUCUG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2278	UGUCACCAGAGUA ACAGUCU	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2279	GUGUCACCAGAGU AACAGUC	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

WV-2280	UGUGUCACCAGAG UAACAGU	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2281	UUGUGUCACCAGA GUAACAG	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2282	GGUUGUGUCACCA GAGUAAC	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2283	AGGUUGUGUCACC AGAGUAA	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2284	CAGGUUGUGUCAC CAGAGUA	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2285	ACAGGUUGUGUCA CCAGAGU	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG* mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2286	CACAGGUUGUGUC ACCAGAG	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU* mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2287	CCACAGGUUGUGU CACCAGA	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2288	ACCACAGGUUGUG UCACCAG	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU* mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2289	AACCACAGGUUGU GUCACCA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU* mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2290	UAACCACAGGUUG UGUCACC	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2291	GUAACCACAGGUU GUGUCAC	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2292	AGUAACCACAGGU UGUGUCA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2293	CUUAGUAACCACA GGUUGUG	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2294	CCUUAGUAACCAC AGGUUGU	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2295	UCCUUAGUAACCA CAGGUUG	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2296	UUCCUUAGUAACC	mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*	XXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

	ACAGGUU	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXX		
WV-2297	UUUCCUUAGUAACCACAGGU	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2298	GUUUCCUUAGUAACCACAGG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2299	AGUUUCCUUAGUAACCACAG	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2300	GCAGUUUCCUUAGUAACCAC	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2301	GGCAGUUUCCUUAGUAACCA	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2302	UGGCAGUUUCCUUAGUAACC	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2303	AUGGCAGUUUCCUUAGUAAC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2304	GAUGGCAGUUUCCUUAGUAA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2305	AGAUGGCAGUUUCCUUAGUA	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2306	GGAGAUGGCAGUUUCCUUAG	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2307	UGGAGAUGGCAGUUUCCUUA	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2308	UUGGAGAUGGCAGUUUCCUU	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2309	UUUGGAGAUGGCAGUUUCCU	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2310	GUUUGGAGAUGGCAGUUUCC	mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2311	CUAGUUUGGAGAUGGCAGUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2312	UCUAGUUUGGAGAUGGCAGU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

WV-2313	AUUUCUAGUUUGGAGAUGGC	mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2314	UGGCAUUUCUAGUUUGGAGA	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2315	GAUGGCAUUUCUAGUUUGGA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2316	AGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2317	AAGAUGGCAUUUCUAGUUUG	mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2318	AGGAAGAUGGCAUUUCUAGU	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2319	AAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2320	CAAGGAAGAUGGCAUUUCUA	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2321	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2322	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUU	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2323	CAACAUCAAGGAAGAUGGCA	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2324	UCCAACAUCAAGGAAGAUGG	mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2325	CCUCCAACAUCAAGGAAGAU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2326	AGGUACCUCCAACAUCAAGG	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2327	CAGGUACCUCCAACAUCAAG	mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2328	AGAGCAGGUACCUCCAACAU	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2329	CAGAGCAGGUACC	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

	UCCAACA	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXX		
WV-2330	CCAGAGCAGGUAC CUCCAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG* mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2331	GCCAGAGCAGGUA CCUCCAA	mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG* mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2332	UGCCAGAGCAGGU ACCUCCA	mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA* mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2333	CUGCCAGAGCAGG UACCUCC	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC* mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2334	UCUGCCAGAGCAG GUACCUC	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2335	AUCUGCCAGAGCA GGUACCU	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2336	UUGAAAUCUGCCA GAGCAGG	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2337	CCCGGUUGAAAUC UGCCAGA	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2338	GCCCGGUUGAAAU CUGCCAG	mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA* mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2339	AGCCCGGUUGAAA UCUGCCA	mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG* mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2340	CCAAGCCCGGUUG AAAUCUG	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2341	UCCAAGCCCGGUU GAAAUCU	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2342	GUCCAAGCCCGGU UGAAAUC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2343	UGUCCAAGCCCGG UUGAAAU	mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2344	CUGUCCAAGCCCG GUUGAAA	mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC* mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2345	UCUGUCCAAGCCC GGUUGAA	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

WV-2346	UUCUGUCCAAGCC CGGUUGA	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2347	GUUCUGUCCAAGC CCGGUUG	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2348	AGUUCUGUCCAAG CCCGGUU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC* mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2349	AAGUUCUGUCCAA GCCCGGU	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC* mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2350	UAAGUUCUGUCCA AGCCCGG	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU* mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2351	GUAAGUUCUGUCC AAGCCCG	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2352	GGUAAGUUCUGUC CAAGCCC	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2353	CAGUCGGUAAGUU CUGUCCA	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA* mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2354	CCAGUCGGUAAGU UCUGUCC	mC*mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA* mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2355	CCACCAUCACCCU CUGUGAU	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2356	CCCACCAUCACCC UCUGUGA	mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2357	CACCCACCAUCAC CCUCUGU	mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU* mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2358	UCACCCACCAUCA CCCUCUG	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA* mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2359	GUCACCCACCAUC ACCCUCU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC* mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2360	GGUCACCCACCAU CACCCUC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC* mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2361	UCAAGCAGAGAAA GCCAGUC	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG* mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD
WV-2362	UUGAUCAAGCAGA	mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC*	XXXXXXXXXXX	20-mer 2'-O甲基	DMD

	GAAAGCC	mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXX		
WV-2625	CAAAGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUG	mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2223匹配小鼠目標序列	DMD
WV-2627	GCAAAGAAGAUGGCAUUUCU	mG*mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-942匹配小鼠目標序列	DMD
WV-2628	GCAAAGAAGAUGGCAUUUCU	fG*fC*fA*fA*fA*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714匹配小鼠目標序列	DMD
WV-2095	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：5F-10OMe-5F全PS	DMD外顯子51
WV-2096	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：4F-12OMe-4F全PS	DMD外顯子51
WV-2097	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：3F-14OMe-3F全PS	DMD外顯子51
WV-2098	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：2F-16OMe-2F全PS	DMD外顯子51
WV-2099	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：1F-18OMe-1F全PS	DMD外顯子51
WV-2100	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXOXXXXXXXOXXXXX	外顯子51：6F-8OMe-6F 5PS-1PO-7PS-1PO-5PS	DMD外顯子51
WV-2101	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU	XXXXOOXXXXXXXOOXXXX	外顯子51：6F-8OMe-6F 4PS-2PO-7PS-2PO-4PS	DMD外顯子51
WV-2102	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfU*fU*fC*fU	XXXOOOXXXXXXXOOOXXX	外顯子51：6F-8OMe-6F 3PS-3PO-7PS-3PO-3PS	DMD外顯子51
WV-2103	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfU*fC*fU	XXOOOOXXXXXXXOOOOXX	外顯子51：6F-8OMe-6F 2PS-4PO-7PS-4PO-2PS	DMD外顯子51
WV-2104	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfUfC*fU	XOOOOOXXXXXXXOOOOOX	外顯子51：6F-8OMe-6F 1PS-5PO-7PS-5PO-1PS	DMD外顯子51
WV-2105	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fUfCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfUfCfU	OOOOOOXXXXXXXOOOOOO	外顯子51：6F-8OMe-6F 6PO-7PS-6PO	DMD外顯子51

WV-2106	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：10F-10OMe全PS	DMD外顯子51
WV-2107	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：10OMe-10F全PS	DMD外顯子51
WV-2108	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：6F-14OMe全PS	DMD外顯子51
WV-2109	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51：14OMe-6F全PS	DMD外顯子51
WV-884	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRRRRRRRRRRR	全R；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-885	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU	SRSRSRSRSRSRSRSRSRS	(SR)9S；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-886	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRSSSSSSSSSSSSSRRR	R3S13R3；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-887	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRRRRRRRRRRRRSSS	S3R13S3；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-888	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRSSRSSRSSRRRRRR	R5(SSR)3R5；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-889	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRSRRSRRSSSSS	S5(RRS)3S5；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-890	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRSSRRSRRRSRRSSRRR	R3S2R2SR3SR2S2R3；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-891	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRSSRSSSRSSRRSSS	S3R2S2RS3RS2R2S3；2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白

WV-892	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU	SRRRRRRRRRRRRRRRRRS	SR17S；2'-OMe嵌合寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-893	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU	RSSSSSSSSSSSSSSSSR	RS17R；2'-OMe嵌合寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-894	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU	SRSSRRSSRSSRRRSSSSR	GC(R)及AU(S) 2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-895	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU	RSRRSSRRSRRSSSRRRRS	GC(S)及AU(R) 2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-896	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRSRRSRSSSS	GA(R)及CU(S) 2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-897	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRSSSSSSSSRSSRSRRRR	GA(S)及CU(R) 2'-OMe寡核苷酸	肌縮蛋白
WV-1678	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	皆經2'-F修飾	外顯子23
WV-1679	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*fU*fC*mG*mG*fC*fU*fU*mA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	2'-F嘧啶；2'-OMe嘌呤	外顯子23
WV-1680	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	fG*fG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*mU*mC*fG*fG*mC*mU*mU*fA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	2'-F嘌呤；2'-OMe嘧啶	外顯子23
WV-1681	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*fG*mC*fC*mA*fA*mA*fC*mC*fU*mC*fG*mG*fC*mU*fU*mA*fC*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	替代性2'-OMe/2'F	外顯子23
WV-1682	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	2'-OMe/2'-F/2'-OMe間隔體	外顯子23
WV-1683	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	2'-F/2'-OMe/2'-F間隔體	外顯子23
WV-1684	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*mU*fC*fG*fG*fC*mU*mU*mA*fC*fC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	2'-F (C; G)；2'-OMe (U; A)	外顯子23

WV-1685	GGCCAAACCUCGG CUUACCU	mG*mG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*fU*mC* mG*mG*mC*fU*fU*fA*mC*mC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	2'-F (U; A)；2'-OMe (C; G)	外顯子23
WV-1709	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG* fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1710	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU *mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1711	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*f G*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1712	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*f G*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1713	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*f G*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1714	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1715	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU* fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1716	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG *mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX		外顯子51
WV-1093	GGCCAAACCTCGG CTTACCT	G*G*C*C*A*A*A*C*C*T*C*G*G*C*T*T*A* C*C*T	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	外顯子23全PS之立體無規DNA版本：WV943之類似物	外顯子23
WV-1094	GGCCAAACCUCGG CUUACCU	mGmGmCmCmAmAmAmCmCmUmCmGmGm CmUmUmAmCmCmU	OOOOOOOOOOO OOOOOOOO	WV943之全PO版本	外顯子23
WV-1095	GGCCAAACCTCGG CTTACCT	G*RG*RC*RC*RA*RA*RA*RC*RC*RT*RC*R G*RG*RC*RT*RT*RA*RC*RC*RT	RRRRRRRRRRRR RRRRRRR	外顯子23之全Rp DNA版本：WV943之類似物	外顯子23
WV-1096	GGCCAAACCTCGG CTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SA*SC*SC*ST*SC*SG* SG*SC*ST*ST*SA*SC*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSSS SSSS	外顯子23之全Sp DNA版本：WV943之類似物	外顯子23
WV-1097	GGCCAAACCUCGG CTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SmAmAmCmCmUmCmGm GmCT*ST*SA*SC*SC*ST	SSSSSOOOOOOOO OSSSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1098	GGCCAAACCTCGG	mGmGmCmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SG*Sm	OOOOSSSOSSSSO	外顯子23之立體純	外顯子23

	CTTACCU	GC*ST*ST*SmAmCmCmU	SSSOOO	DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	
WV-1099	GGCCAAACCUCGGCTUACCU	G*SmGC*SmCA*SmAA*SmCC*SmUC*SmGG*SmCT*SmUA*SmCC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1100	GGCCAAACCTCGGCUTACCU	mGG*SmCC*SmAA*SmAC*SmCT*SmCG*SmGC*SmUT*SmAC*SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOSOSO	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1101	GGCCAAACCTCGGCTUACCU	G*SG*SmCmCA*SA*SmAmCC*ST*SC*SmGmGC*ST*SmUmAC*SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSOOSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1102	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	G*SG*SC*SmCmAmAA*SC*SmCmUmCG*SG*SmCmUmUA*SC*SC*SmU	SSSOOOSSOOOSSOOOSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1103	GGCCAAACCTCGGCUTACCU	G*SG*SC*SC*SmAmAmAmCC*ST*SC*SmGmGmCmUT*SA*SC*SC*SmU	SSSSOOOOSSSOOOOSSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1104	GGCCAAACCTCGGCTUACCU	G*SG*SC*SmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SmGG*SC*ST*SmUA*SC*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSOSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1105	GGCCAAACCUCGGCTTACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SC*SC*SmUmCmGmGmCT*ST*SA*SC*SC*SmU	OOOOSSSSSOOOOOSSSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子23
WV-1121	GGCCAAACCUCGGCTTACCT	G*G*C*C*A*mAmAmCmCmUmCmGmGmCT*T*A*C*C*T	XXXXXOOOOOOOOOXXXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1097之類似物	外顯子23
WV-1122	GGCCAAACCTCGGCTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*mCC*T*C*G*mGC*T*T*mAmCmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXXOOO	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1098之類似物	外顯子23

WV-1123	GGCCAAACCUCGG CTUACCU	G*mGC*mCA*mAA*mCC*mUC*mGG*mCT* mUA*mCC*mU	XOXOXOXOXOX OXOXOXOX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1099之類似物	外顯子23
WV-1124	GGCCAAACCTCGG CUTACCU	mGG*mCC*mAA*mAC*mCT*mCG*mGC*mU T*mAC*mCmU	OXOXOXOXOXO XOXOXOXO	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1100之類似物	外顯子23
WV-1125	GGCCAAACCTCGG CTUACCU	G*G*mCmCA*A*mAmCmCT*C*mGmGC*T* mUmAC*C*mU	XXOOXXOOOXX OOXXOOXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1101之類似物	外顯子23
WV-1126	GGCCAAACCUCGG CUUACCU	G*G*C*mCmAmAA*C*mCmUmCG*G*mCmU mUA*C*C*mU	XXXOOOXXOOO XXOOOXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1102之類似物	外顯子23
WV-1127	GGCCAAACCTCGG CUTACCU	G*G*C*C*mAmAmAmCC*T*C*mGmGmCmU T*A*C*C*mU	XXXXOOOOXXX OOOOXXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1103之類似物	外顯子23
WV-1128	GGCCAAACCTCGG CTUACCU	G*G*C*mCA*A*A*mCC*T*C*mGG*C*T*mU A*C*C*mU	XXXOXXXOXXX OXXXOXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1104之類似物	外顯子23
WV-1129	GGCCAAACCUCGG CTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*C*C*mUmCmGmGmCT* T*A*C*C*mU	OOOOXXXXXOO OOOXXXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1105之類似物	外顯子23
WV-1130	GGCCAAACCUCGG CUTACCU	G*G*mCmCmAmAmAmCmCmUC*mGmGC*m UT*A*C*C*mU	XXOOOOOOOOX OOXOXXXX	外顯子23之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1106之類似物	外顯子23
WV-1141	GGCCAAACCUCGG CUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mAmAmCmCmUmCmG mGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXOOOOOO OOOXXXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1097之類似物	外顯子23
WV-1142	GGCCAAACCUCGG CUUACCU	mGmGmCmCmA*mA*mA*mCmC*mU*mC*m G*mGmC*mU*mU*mAmCmCmU	OOOOXXXOXXX XOXXXOOO	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：	外顯子23

				WV1098之類似物	
WV-1143	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mGmC*mCmA*mAmA*mCmC*mUmC*mGmG*mCmU*mUmA*mCmC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1099之類似物	外顯子23
WV-1144	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mGmG*mCmC*mAmA*mAmC*mCmU*mCmG*mGmC*mUmU*mAmC*mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOXOXO	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1100之類似物	外顯子23
WV-1145	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mCmCmA*mA*mAmCmCmU*mC*mGmGmC*mU*mUmAmC*mC*mU	XXOOXXOOOXXOOXXOOXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1101之類似物	外顯子23
WV-1146	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mCmAmAmA*mC*mCmUmCmG*mG*mCmUmUmA*mC*mC*mU	XXXOOOXXOOOXXOOOXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1102之類似物	外顯子23
WV-1147	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mAmAmAmCmC*mU*mC*mGmGmCmUmU*mA*mC*mC*mU	XXXXOOOOXXXOOOOXXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1103之類似物	外顯子23
WV-1148	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mCmA*mA*mA*mCmC*mU*mC*mGmG*mC*mU*mUmA*mC*mC*mU	XXXOXXXOXXXOXXXOXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1104之類似物	外顯子23
WV-1149	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mGmGmCmCmA*mA*mA*mC*mC*mUmCmGmGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	OOOOXXXXXOOOOOXXXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1105之類似物	外顯子23
WV-1150	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mCmCmAmAmAmCmCmUmC*mGmGmC*mUmU*mA*mC*mC*mU	XXOOOOOOOOXOOXOXXXX	外顯子23之立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1106之類似物	外顯子23
WV-2733	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe全PS	外顯子23
WV-2734	GGCCAAACCUCGGCUUACCUGAAAU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe全PS	外顯子23

		mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXX		
WV-1106	GGCCAAACCUCGGCUTACCU	G*SG*SmCmCmAmAmAmCmCmUC*SmGmGC*SmUT*SA*SC*SC*SmU	SSOOOOOOOOSOOSOSSSS	外顯子23之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：943之類似物	外顯子51
WV-1107	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外顯子51全PS之立體無規DNA版本：WV942之類似物	外顯子51
WV-1108	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO	WV942之全PO版本	外顯子51
WV-1109	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA*RT*RT*RT*RC*RT	RRRRRRRRRRRRRRRRRRR	之全Rp DNA版本外顯子51：WV942之類似物	外顯子51
WV-1110	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS	之全Rp DNA版本外顯子51：WV942之類似物	外顯子51
WV-1111	TCAAGGAAGAUGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSOOOOOOOOOSSSSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1112	UCAAGGAAGATGGCATUUCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmUmUmCmU	OOOOSSSOSSSSOSSSOOO	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1113	TCAAGGAAGATGGCAUTUCU	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*SmUC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1114	UCAAGGAAGAUGGCATUTCU	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT*SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOSOSO	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1115	TCAAGGAAGATGGCAUUTCU	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSOOSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1116	TCAAGGAAGAUGGCAUTTCU	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST*SC*SmU	SSSOOOSSOOOSSOOOSSS	外顯子51之立體純	外顯子51

				DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	
WV-1117	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*SmU	SSSSOOOOSSSOOOOSSSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1118	TCAAGGAAGATGGCAUTTCU	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSOSSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1119	UCAAGGAAGAUGGCATTTCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*SmU	OOOOSSSSSOOOOOSSSSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1120	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU	SSOOOOOOOOSOOSOSSSS	外顯子51之立體純DNA/2'OMe嵌合版本：942之類似物	外顯子51
WV-1131	TCAAGGAAGAUGGCATTTCT	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T	XXXXXOOOOOOOOOXXXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1111之類似物	外顯子51
WV-1132	UCAAGGAAGATGGCATUUCU	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXXOOO	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1112之類似物	外顯子51
WV-1133	TCAAGGAAGATGGCAUTUCU	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1113之類似物	外顯子51
WV-1134	UCAAGGAAGAUGGCATUTCU	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOXOXO	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1114之類似物	外顯子51
WV-1135	TCAAGGAAGATGGCAUUTCU	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU	XXOOXXOOXXXOOXXOOXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1115之類似物	外顯子51

WV-1136	TCAAGGAAGAUGGCAUTTCU	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU	XXXOOOXXOOOXXOOOXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1116之類似物	外顯子51
WV-1137	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU	XXXXOOOOXXXOOOOXXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1117之類似物	外顯子51
WV-1138	TCAAGGAAGATGGCAUTTCU	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU	XXXOXXXOXXXOXXXOXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1118之類似物	外顯子51
WV-1139	UCAAGGAAGAUGGCATTTCU	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU	OOOOXXXXXOOOOOXXXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1119之類似物	外顯子51
WV-1140	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU	XXOOOOOOOOXOOXOXXXX	外顯子51之立體無規DNA/2'OMe嵌合版本：WV1120之類似物	外顯子51
WV-1151	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOOOOOOOOOXXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1111之類似物	外顯子51
WV-1152	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mAmG*mA*mU*mG*mGmC*mA*mU*mUmUmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXXOOO	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1112之類似物	外顯子51
WV-1153	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mCmA*mAmG*mGmA*mAmG*mAmU*mGmG*mCmA*mUmU*mUmC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1113之類似物	外顯子51
WV-1154	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmC*mAmA*mGmG*mAmA*mGmA*mUmG*mGmC*mAmU*mUmU*mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOXOXO	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1114之類似物	外顯子51
WV-1155	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmG*mG*mAmAmG*mA*mU*mGmGmC*mA*mUmUmU*mC*mU	XXOOXXOOXXXOOXXOOXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：	外顯子51

				WV1115之類似物	
WV-1156	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmA*mA*mGmAmUmG*mG*mCmAmUmU*mU*mC*mU	XXXOOOXXOOOXXOOOXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1116之類似物	外顯子51
WV-1157	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmG*mA*mU*mGmGmCmAmU*mU*mU*mC*mU	XXXXOOOOXXXOOOOXXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1117之類似物	外顯子51
WV-1158	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmG*mG*mA*mAmG*mA*mU*mGmG*mC*mA*mUmU*mU*mC*mU	XXXOXXXOXXXOXXXOXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1118之類似物	外顯子51
WV-1159	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mA*mG*mAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	OOOOXXXXXOOOOOXXXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1119之類似物	外顯子51
WV-1160	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmU*mGmGmC*mAmU*mU*mU*mC*mU	XXOOOOOOOOXOOXOXXXX	外顯子51立體無規2'OMe PO/PS嵌合版本：WV1120之類似物	外顯子51
WV-1687	AGAAAUGCCAUCUUCCUUGA	rArGrArArArUrGrCrCrArUrCrUrUrCrCrUrUrGrA	OOOOOOOOOOOOOOOOO	RNA	外顯子51
WV-2363	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRRRRRRRRSS	外顯子51：2S-15R-2S	外顯子51
WV-2364	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSRRRRRRRRRRRRSSSS	外顯子51：4S-11R-4S	外顯子51
WV-2365	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRRRRRRRRRSSSSS	外顯子51：5S-9R-5S	外顯子51
WV-2366	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOS	外顯子51：1S-17PO-1S	外顯子51
WV-2367	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU	SSOOOOOOOOOOOOOOOSS	外顯子51：2S-15PO-2S	外顯子51

WV-2368	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*SmU	SSSOOOOOOOOOOOOOSSS	外顯子51：3S-13PO-3S	外顯子51
WV-2369	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSOOOOOOOOOOOSSSS	外顯子51：4S-11PO-4S	外顯子51
WV-2370	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSOOOOOOOOOSSSSS	外顯子51：5S-9PO-5S	外顯子51
WV-2381	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*mU	XOOOOOOOOOOOOOOOX	外顯子51：1PS-17PO-1PS立體無規	外顯子51
WV-2382	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU	XXOOOOOOOOOOOOOOXX	外顯子51：2PS-15PO-2PS立體無規	外顯子51
WV-2383	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*mU*mC*mU	XXXOOOOOOOOOOOOOXXX	外顯子51：3PS-13PO-3PS立體無規	外顯子51
WV-2384	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*mU*mU*mC*mU	XXXXOOOOOOOOOOOOXXXX	外顯子51：4PS-11PO-4PS立體無規	外顯子51
WV-2385	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOOOOOOOOOOXXXXX	外顯子51：5PS-9PO-5PS立體無規	外顯子51
WV-2432	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAmUmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOOOOOXXXXXX	6F-8OMe-6F 6PS-7PO-6PS	外顯子51
WV-2433	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXOOOOOOOOOXXXXX	5F-10OMe-5F 5PS-9PO-5PS	外顯子51
WV-2434	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*fU*fU*fC*fU	XXXXOOOOOOOOOOOXXXX	4F-12OMe-4F 4PS-11PO-4PS	外顯子51
WV-2435	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*fU*fC*fU	XXXOOOOOOOOOOOOXXX	3F-14OMe-3F 3PS-13PO-3PS	外顯子51
WV-2436	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*fC*fU	XXOOOOOOOOOOOOOOXX	2F-16OMe-2F 2PS-15PO-2PS	外顯子51
WV-2437	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*fU	XOOOOOOOOOOOOOOOX	1F-18OMe-1F 1PS-17PO-1PS	外顯子51
WV-2438	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOOOSSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7PO-6Sp	外顯子51
WV-2439	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOOOOOOOOSSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp-9PO-5Sp	外顯子51

WV-2440	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSOOOOOOOOOOOSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp-11PO-4Sp	外顯子51
WV-2441	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SfU*SfC*SfU	SSSOOOOOOOOOOOOSSS	3F-14OMe-3F 3Sp-13PO-3Sp	外顯子51
WV-2442	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SfC*SfU	SSOOOOOOOOOOOOOSSS	2F-16OMe-2F 2Sp-15PO-2Sp	外顯子51
WV-2443	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SfU	SOOOOOOOOOOOOOOOOS	1F-18OMe-1F 1Sp-17PO-1Sp	外顯子51
WV-2444	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRRRRSSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7Rp-6Sp	外顯子51
WV-2445	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSRRRRRRRRRSSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp-9Rp-5Sp	外顯子51
WV-2446	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSRRRRRRRRRRRSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp-11Rp-4Sp	外顯子51
WV-2447	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SfU*SfC*SfU	SSSRRRRRRRRRRRRRSSS	3F-14OMe-3F 3Sp-13Rp-3Sp	外顯子51
WV-2448	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRRRRRRRRRSS	2F-16OMe-2F 2Sp-15Rp-2Sp	外顯子51
WV-2449	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SfU	SRRRRRRRRRRRRRRRRRS	1F-18OMe-1F 1Sp-17Rp-1Sp	外顯子51
WV-2526	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSRRRRRSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5Rp-7Sp	外顯子51
WV-2527	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG*RmA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSRRRSSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3Rp-8Sp	外顯子51
WV-2528	UCAAGGAAGAUGG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*Sm	SSSSSSSSSRSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1Rp-9Sp	外顯子51

	CAUUUCU	A*RmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSS		
WV-2529	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfAmGmAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5PO-7Sp	外顯子51
WV-2530	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOSSSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3PO-8Sp	外顯子51
WV-2531	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSSSSSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1PO-9Sp	外顯子51
WV-2532	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSXXXXXXXSSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7PS-6Sp	外顯子51
WV-2533	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRRRSSSSS	全OMe 6Sp-7Rp-6Sp	外顯子51
WV-2534	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSRRRRRSSSSSS	全OMe 7Sp-5Rp-7Sp	外顯子51
WV-2535	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRSSSSSSS	全OMe 8Sp-3Rp-8Sp	外顯子51
WV-2536	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*RmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSSSSSSS	全OMe 9Sp-1Rp-9Sp	外顯子51
WV-2537	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSXXXXXXXSSSSSS	全OMe 6Sp-7PS-6Sp	外顯子51
WV-2538	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6胺基連接基團	外顯子51
WV-2578	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod013L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及月桂酸	外顯子51
WV-2579	UCAAGGAAGAUGG	Mod014L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*	OXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及肉豆蔻	外顯子51

	CAUUUCU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	酸	
WV-2580	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及棕櫚酸	外顯子51
WV-2581	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及硬脂酸	外顯子51
WV-2582	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod016L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及油酸	外顯子51
WV-2583	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod017L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及亞麻油酸	外顯子51
WV-2584	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod018L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及α-次亞麻油酸	外顯子51
WV-2585	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及γ-次亞麻油酸	外顯子51
WV-2586	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及DHA	外顯子51
WV-2587	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與C6及喇叭藻酸	外顯子51
WV-2588	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod021*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	屈沙培森與二亞麻油酸	外顯子51
WV-2660	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mAmAmGmAmUmGmGmC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXOOOOOOOXXXXXXX	全OMe 6PS-7PO-6PS	外顯子51
WV-2661	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXOOOOOXXXXXXX	全OMe 7PS-5PO-7PS	外顯子51

WV-2662	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mGmAmUmG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	全OMe 8PS-3PO-8PS	外顯子51
WV-2663	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mAmU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXOXXXXXXXX	全OMe 9PS-1PO-9PS	外顯子51
WV-2664	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSOOOOOOOSSSSSS	全OMe 6Sp-7PO-6Sp	外顯子51
WV-2665	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmAmGmAmUmGmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSOOOOOSSSSSSS	全OMe 7Sp-5PO-7Sp	外顯子51
WV-2666	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmGmAmUmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOOSSSSSSSS	全OMe 8Sp-3PO-8Sp	外顯子51
WV-2667	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmAmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOSSSSSSSSS	全OMe 9Sp-1PO-9Sp	外顯子51
WV-2668	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mAmGmAmUmGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXXXXX	7F-6OMe-7F 7PS-5PO-7PS	外顯子51
WV-2669	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	8F-4OMe-8F 8PS-3PO-8PS	外顯子51
WV-2670	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXOXXXXXXXX	9F-2OMe-9F 9PS-1PO-9PS	外顯子51
WV-2737	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmA*RmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOROOOSSSSSS		DMD
WV-2738	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG*RmA*RmU*RmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOORRROOSSSSSS		外顯子51
WV-2739	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSORRRRROSSSSSS		外顯子51
WV-2740	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmGmAmUmG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRROOORRSSSSSS		外顯子51
WV-2741	UCAAGGAAGAUGG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmAmGmA	SSSSSSROOOOOR		外顯子51

	CAUUUCU	mUmGmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSS		
WV-2742	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGm AmUmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*S fU	SSSSSSSSOOOSSS SSSSS		外顯子51
WV-2743	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmAmGmA mUmGmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSS SSSSS		外顯子51
WV-2744	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*S mA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSSSSSSSSS SSSS		外顯子51
WV-2745	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAfU* SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOSOSS SSSSS		外顯子51
WV-2746	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG* RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSRRRRSRSS SSSSS		外顯子51
WV-2747	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfAfAmGmAfU* SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOSOSS SSSSS		外顯子51
WV-2748	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*RfA*RmG* RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSRRRRSRSS SSSSS		外顯子51
WV-2749	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAm UmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSS SSSSS		外顯子51
WV-2750	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*R mA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSRRRRRSS SSSSS		外顯子51
WV-2791	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*Rm G*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU *SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRRRS SSSSS		外顯子51
WV-2792	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG *RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*S mU*SmC*SmU	SSSSSSSRRRRRSS SSSSS		外顯子51
WV-2793	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG* RmA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*Sm U*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRSSS SSSSS		外顯子51

WV-2794	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmA*RmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSSSSSSS		外顯子51
WV-2795	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOOSSSSSSS	WV-887及WV-2444之混合物；O甲基，Sp及F，Sp在翼上及O甲基，PO在核心中	外顯子51
WV-2796	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV-887及WV-2444之混合物；O甲基，Sp及F，Sp在翼上及O甲基，PO在核心中	外顯子51
WV-2797	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2526之無規體	DMD
WV-2798	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2527之無規體	DMD
WV-2799	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2528之無規體	DMD
WV-2800	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2750之無規體	DMD
WV-2801	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2791之無規體	DMD
WV-2802	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2792之無規體	DMD
WV-2803	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2793之無規體	DMD
WV-2804	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2794之無規體	DMD
WV-2805	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2795之無規體	DMD
WV-2806	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXOXXXXXXXX	基於WV-2796之無規體	DMD

WV-2807	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod024L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe全PS TriGlcNAc結合WV942 C6 PS	外顯子51
WV-2808	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod026L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe全PS 三-α-甘露糖結合WV942 C6 PS	外顯子51
WV-2812	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*BrdU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714之BrdU在中心	DMD外顯子51
WV-2813	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*BrdU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-2528及WV-2799之無規體BrdU在中心	DMD外顯子51
WV-2814	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*BrdU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-942之BrdU在中心	DMD外顯子51
WV-3017	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmABrdUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOSSSSSSSSS	基於WV-2530之BrdU在中間	外顯子51
WV-3018	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmABrdUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於無規體BrdU之WV-2530在中間	外顯子51
WV-3019	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmABrdUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOOOOSSSSSS	基於WV-2438之BrdU在中間	外顯子51
WV-3020	UCAAGGAAGATGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmABrdUmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOOOOOXXXXXX	基於WV-2438之無規體BrdU在中間	外顯子51
WV-3022	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOOOOOOOSSSSSS	基於WV-2438；C6 PS；支撐；用於結合	DMD
WV-3023	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOOOOOOOSSSSSS	基於WV-2438；與硬脂酸C6 PS結合	DMD
WV-3024	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOOOOOOOSSSSSS	基於WV-2438；與DHA C6 PS結合	DMD

WV-3025	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOOOSSSSSSSS	基於WV-2530；C6 PS；支撐；用於結合	DMD
WV-3026	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSOOOSSSSSSSS	基於WV-2530；與硬脂酸C6 PS結合	DMD
WV-3027	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSOOOSSSSSSSS	基於WV-2530；與DHA C6 PS結合	DMD
WV-3028	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOOSSSSSSS	基於WV-2529；將第8個與第9個nt之間的PO轉換成PS	DMD
WV-3029	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714；立體無規；C6 PS；支撐	DMD
WV-3030	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714；立體無規；與硬脂酸C6 PS結合	DMD
WV-3031	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714；立體無規；與DHA C6 PS結合	DMD
WV-3032	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714；立體無規；與喇叭藻酸C6 PS結合	DMD
WV-3033	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1714；立體無規；與γ-次亞麻油酸C6 PS結合	DMD
WV-3034	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；立體無規；C6 PS；支撐	DMD
WV-3035	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；立體無規；與硬脂酸C6 PS結合	DMD
WV-3036	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；立體無規；與DHA C6 PS結合	DMD

WV-3037	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；立體無規；與喇叭藻酸C6 PS結合	DMD
WV-3038	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；立體無規；與γ-次亞麻油酸C6 PS結合	DMD
WV-3039	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmA*mUmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOXOOOXXXXXX	WV-2737之無規體；基於WV-2438；在核心中含Rp/PO	DMD外顯子51
WV-3040	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmG*mA*mU*mGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOXXXOOXXXXXX	WV-2738之無規體；基於WV-2438；在核心中含Rp/PO	DMD外顯子51
WV-3041	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmA*mG*mA*mU*mG*mGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOXXXXXOXXXXXX	WV-2739之無規體；基於WV-2438；在核心中含Rp/PO	DMD外顯子51
WV-3042	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	WV-2740之無規體；基於WV-2438；在核心中含Rp/PO	DMD外顯子51
WV-3043	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXXXXX	WV-2741之無規體；基於WV-2438；在核心中含Rp/PO	DMD外顯子51
WV-3044	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	WV-2742之無規體；基於WV-2438；在核心中含Sp/PO	DMD外顯子51
WV-3045	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXXXXX	WV-2743之無規體；基於WV-2438；在核心中含Sp/PO	DMD外顯子51
WV-3046	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOXOXXXXXXX	WV-2745之無規體；基於WV-2444；在核心中	DMD外顯子51

				含Sp/PO；在核心中含額外fU fC	
WV-3047	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-2746之無規體；基於WV-2444；在核心中含Sp/Rp；在核心中含額外fU fC	DMD外顯子51
WV-3048	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fAfAmGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOXOXXXXXXX	WV-2747之無規體；基於WV-2444；在核心中含Sp/PO；在左翼上含mGmG，在核心中含額外fA fA fU fC	DMD外顯子51
WV-3049	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-2748之無規體；基於WV-2444；在核心中含Sp/Rp；在左翼上含mGmG，在核心中含額外fA fA fU fC	DMD外顯子51
WV-3050	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-2745/2746之無規體之全PS版本；基於WV-2444；在核心中含額外fU fC	DMD外顯子51
WV-3051	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-2747/2748之無規體之全PS版本；基於WV-2444；在核心中含Sp/PO；在左翼上含mGmG，在核心中含額外fA fA fU fC	DMD外顯子51
WV-3052	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAmUmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2530；用2'Ome G置換所有2'F G	DMD外顯子51
WV-3053	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mGmAfUmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXXXXX	基於WV-2107；在5'上四	DMD外顯

				個2'-F；在3'上七個2'-F；在中心中2'F U	子51
WV-3054	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全PS；基於WV-2530/2529；用2'Ome G置換所有2'F G	DMD外顯子51
WV-3055	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全PS；基於WV-2107；在5'上四個2'-F；在3'上七個2'-F；在中心中2'F U	DMD外顯子51
WV-3056	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fAfAmGmA*fU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOXXOXXXXXX	基於WV-2747；在中心中在A與U之間含額外PS	DMD外顯子51
WV-3057	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全PS版本；基於WV-2747；在中心中在A與U之間含額外PS	DMD外顯子51
WV-3058	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基於WV-1716；其中所有mC轉化為fC	DMD外顯子51
WV-3059	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAmUmGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOOXXXXXXX	基於WV-2529之無規體；其中所有G為mG；在A與G之間含額外的PS	DMD外顯子51
WV-3060	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOXOXXXXXXX	無規體；在核心中含Sp/PO；在左翼上含mGmG，在核心中含額外fA fA fU fC	DMD外顯子51
WV-3061	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOXOXXXXXXX	基於WV-2107；在5'上四個2'-F；在3'上七個2'-F；在中心中2'F U	DMD外顯子51
WV-3070	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOODOOSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸11之後為PS2	外顯子51
WV-3071	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA:mGmA:mUmG:mGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSODODODOSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸8、10、12之後為PS2	外顯子51

WV-3072	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmG:mAmU:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODODODSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸7、9、11、13之後為PS2	外顯子51
WV-3073	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmGmAmU:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDOOODODSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸7、10、13之後為PS2	外顯子51
WV-3074	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為fG-PS2	外顯子51
WV-3075	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSSSSS	基於WV-2438，在核苷酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為mG-PS2	外顯子51
WV-3076	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOODOSSSSSSS	基於WV-2749，在核苷酸11之後為PS2	外顯子51
WV-3077	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSSSSS	基於WV-2749，在核苷酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為fG-PS2	外顯子51
WV-3078	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSSSSS	基於WV-2749，在核苷酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為mG-PS2	外顯子51
WV-3079	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOODSSSSSSSS	基於WV-2530，在核苷酸11之後為PS2	外顯子51
WV-3080	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA:mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDDDSSSSSSSS	基於WV-2530，在核苷酸9、10、11之後為PS2	外顯子51
WV-3081	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDODSSSSSSSS	基於WV-2530，在核苷酸9、11之後為PS2	外顯子51
WV-3082	UCAAGGAAGAUGG	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:m	SSSXDDSSOODSS	基於WV-2530，在核苷	外顯子51

	CAUUUCU	G*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSS	酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為fG-PS2	
WV-3083	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOODSSSSSSS	基於WV-2530，在核苷酸11之後為PS2；在5'翼上之二個SfG*轉化為mG-PS2	外顯子51
WV-3084	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PO及硬脂酸	外顯子51
WV-3085	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PO及γ-次亞麻油酸	外顯子51
WV-3086	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PO及喇叭藻酸	外顯子51
WV-3087	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PS2及硬脂酸	外顯子51
WV-3088	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PS2及γ-次亞麻油酸	外顯子51
WV-3089	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PS2及喇叭藻酸	外顯子51
WV-3113	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSSSSS	WV-3074之變異體。在WV-3074中存在無規體PS	外顯子51
WV-3114	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSSSSS	WV-3075之變異體。在WV-3075中存在無規體PS	外顯子51
WV-3115	UCAAGGAAGAUGG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SmAmGmAmU:m	SSSSDDSOOODOS	WV-3077之變異體。在	外顯子51

	CAUUUCU	GmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSS	WV-3077中存在無規體PS	
WV-3116	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOODOSSSSSSS	WV-3078之變異體。在WV-3078中存在無規體PS	外顯子51
WV-3117	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODSSSSSSSS	WV-3082之變異體。在WV-3082中存在無規體PS	外顯子51
WV-3118	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODSSSSSSSS	WV-3083之變異體。在WV-3083中存在無規體PS	外顯子51
WV-3120	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOOSSSSSSSS	9F-3OMe-8F 9Sp-2PO-8Sp	外顯子51
WV-3121	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOXXXXXXXX	9F-3OMe-8F 9PS-2PO-8PS，WV-3120之無規體版本	外顯子51
WV-3152	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SmUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSOSOSSSSS	WV-2438經修飾	DMD
WV-3153	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfA*SmUfG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOSOSSSSSSSS	WV-2529經修飾	DMD
WV-3357	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3358	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3359	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod013L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV942與C6胺PO連接基團，月桂酸	外顯子51
WV-3360	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*	OOSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，月桂酸	外顯子51

		SfU*SfC*SfU			
WV-3361	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，肉豆蔻酸	外顯子51
WV-3362	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，棕櫚酸	外顯子51
WV-3363	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，硬脂酸	外顯子51
WV-3364	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，喇叭藻酸	外顯子51
WV-3365	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，單磺醯胺	外顯子51
WV-3366	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOSSSSSSSS	WV2531與C6胺PO連接基團，三磺醯胺	外顯子51
WV-3463	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfGfA*SmAfG*SmAfU*SmGfGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOSOSOSOOSSSSS	修飾WV-3152，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3464	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfAfG*SmAfU*SmG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSSSSSSSSS	修飾WV-3153，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3465	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAfU*SmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSSSSSSSSS	修飾WV-2531，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3466	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAfU*SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOSOSSSSSSS	修飾WV-3028，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3467	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAfU*SmGfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSOSSSSSSS	修飾WV-3120，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3468	UCAAGGAAGAUGG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*mAmAmGmAfU*S	SSSSSXOOOOSOS	修飾WV-3046，2'f-U及	外顯子51

	CAUUUCU	mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSS	Sp在中間	
WV-3469	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SfU*SmG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSSSSSSSSSS	修　飾WV-3047，2'f-U及Sp在中間	外顯子51
WV-3470	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSOSOSSSSSS	2'F在中間U上；基於WV-3152修飾	DMD
WV-3471	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfUmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSOOOSSSSSS	2'F在中間U上；基於WV-3152修飾	DMD
WV-3472	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSSSSS	2'F在中間U上；基於WV-3152修飾	DMD
WV-3473	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSSSSS	2'F在中間U上；基於WV-3152修飾	DMD
WV-3506	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在fA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團	外顯子51
WV-3507	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	基於WV-3473修飾；不同之處在於在mA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團	外顯子51
WV-3508	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSOSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在fA (第15個nt)與fU (第16個nt)之間的PO連接基團	外顯子51
WV-3509	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSOSSSS	基於WV-3473修飾；不同之處在於在fA (第15個nt)與fU (第16個nt)之間的PO連接基團	外顯子51
WV-3510	UCAAGGAAGAUGG CAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在第15個nt上	外顯子51

				之mA	
WV-3511	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	基於WV-3473修飾；不同之處在於在第15個nt上之mA	外顯子51
WV-3512	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在fA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團；在第15個nt上之mA，及在mA (第15個nt)與fU (第16個nt)之間的PO	外顯子51
WV-3513	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在mA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團；在第15個nt上之mA，及在mA (第15個nt)與fU (第16個nt)之間的PO	外顯子51
WV-3514	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在fA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團；在fA (第15個nt)與fU (第16個nt)之間的PO	外顯子51
WV-3515	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	基於WV-3472修飾；不同之處在於在mA (第10個nt)與fU (第11個nt)之間的PO連接基團；在fA (第15個nt)與fU (第16個nt)之	外顯子51

				間的PO	
WV-3516	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3152之無規體版本	外顯子51
WV-3517	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod030fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	含PO連接基團，月桂酸	外顯子51
WV-3518	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod031fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	含PO連接基團，肉豆蔻酸	外顯子51
WV-3519	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod032fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	含PO連接基團，棕櫚酸	外顯子51
WV-3520	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	含PO連接基團，硬脂酸	外顯子51
WV-3543	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，月桂酸，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3544	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，棕櫚酸，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3545	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，硬脂酸，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3546	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，喇叭藻酸，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3547	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，單磺醯胺，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3548	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，三磺醯胺，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3549	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod030fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，月桂酸，PO連接基團	外顯子51

WV-3550	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod032fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，棕櫚酸，PO連接基團	外顯子51
WV-3551	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，硬脂酸，PO連接基團	外顯子51
WV-3552	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，喇叭藻酸，C6 PS連接基團	外顯子51
WV-3553	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，棕櫚酸，C6 PS連接基團	外顯子51
WV-3554	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，肉豆蔻酸，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3555	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod030*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，月桂酸 PS連接基團	外顯子51
WV-3556	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod032*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，棕櫚酸 PS連接基團	外顯子51
WV-3557	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，硬脂酸 PS連接基團	外顯子51
WV-3558	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	含PS連接基團，硬脂酸連接基團	外顯子51
WV-3559	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXOXOXOXOXXXXX	含C6胺PO連接基團，喇叭藻酸	外顯子51
WV-3560	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXOXOXOXOXXXXX	含C6胺PS連接基團，喇叭藻酸	外顯子51
WV-3753	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	XSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，C6 PS連接基團	外顯子51

		fU			
WV-3754	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3812	GCCAACUGGGAGCUGGAGCGCACCAACCAG	rGrCrCrArArCrUrGrGrGrArGrCrUrGrGrArGrCrGrCrArCrCrArArCrCrArG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO	互補RNA	MSTN
WV-3820	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3516，C6 PS連接基團	外顯子51
WV-3821	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3516，C6 PO連接基團	外顯子51
WV-3855	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3516，C6 PS連接基團，硬脂酸	外顯子51
WV-3856	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3516，C6 PO連接基團，硬脂酸	外顯子51
WV-3975	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-3976	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-3977	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OOXXXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-3978	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-3979	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-3980	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OOXXXXXXXOXOOXOOXXXXXX	陰性對照	NA
WV-4106	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，C6 PS連接基團，硬脂酸	外顯子51
WV-4107	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*SfU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*S	OSSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，Sp立 體 純C6連接基團，硬脂酸	DMD

		fU*SfC*SfU			
WV-4191	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001 * SfU * SfC * SfA * SfA * SfG * SfG * SmAfA * SmGmA * SfU * SmGmGfC * SfA * SfU * SfU * SfU * SfC * SfU	SSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473，C6及Sp立體純連接基團	DMD
WV-4231	UCAAGGAAGAUGGCAUUUC	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC	SSSSSSOSOSSOOSSSSS	基於WV-3473，3'上n-1	DMD
WV-4232	UCAAGGAAGAUGGCAUUU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSSS	基於WV-3473，3'上n-2	DMD
WV-4233	CAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOSOSSOOSSSSS	基於WV-3473，5'上n-1	DMD
WV-4610	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	Mod020L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-943，C6連接基團及PO，喇叭藻酸	DMD小鼠外顯子23
WV-4611	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	Mod015L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-943，C6連接基團及PO，硬脂酸	DMD小鼠外顯子23
WV-4614	UUCUGUAAGGUUUUUAUGUG	fU*fU*fC*fU*fG*fU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mU*fU*fA*fU*fG*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4615	AUUUCUGUAAGGUUUUUAUG	fA*fU*fU*fU*fC*fU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*fU*fU*fU*fA*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4616	CCAUUUCUGUAAGGUUUUUA	fC*fC*fA*fU*fU*fU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*fU*fU*fU*fU*fU*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4617	AUCCAUUUCUGUAAGGUUUU	fA*fU*fC*fC*fA*fU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*fG*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4618	CAUCCAUUUCUGUAAGGUUU	fC*fA*fU*fC*fC*fA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*fA*fG*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4619	CCAUCCAUUUCUGUAAGGUU	fC*fC*fA*fU*fC*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*fA*fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4620	GCCAUCCAUUUCUGUAAGGU	fG*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*fU*fA*fA*fG*fG*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4621	AGCCAUCCAUUUCUGUAAGG	fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*fG*fU*fA*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4622	CAGCCAUCCAUU	fC*fA*fG*fC*fC*fA*mU*mC*mC*mA*mU*	XXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD

	UCUGUAAG	mU*mU*mC*fU*fG*fU*fA*fA*fG	XXXXXXXX		
WV-4623	UCAGCCAUCCAU UUCUGUAA	fU*fC*fA*fG*fC*fC*mA*mU*mC*mC*mA* mU*mU*mU*fC*fU*fG*fU*fA*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4624	UUCAGCCAUCCA UUUCUGUA	fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mA*mU*mC*mC* mA*mU*mU*fU*fC*fU*fG*fU*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4625	CUUCAGCCAUCC AUUUCUGU	fC*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mC*mA*mU*mC* mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4626	ACUUCAGCCAUC CAUUUCUG	fA*fC*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mC*mA*mU* mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4627	AACUUCAGCCAU CCAUUUCU	fA*fA*fC*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mC*mA* mU*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4628	CAACUUCAGCCA UCCAUUUC	fC*fA*fA*fC*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mC* mA*mU*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4629	UCAACUUCAGCC AUCCAUUU	fU*fC*fA*fA*fC*fU*mU*mC*mA*mG*mC* mC*mA*mU*fC*fC*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4630	AUCAACUUCAGC CAUCCAUU	fA*fU*fC*fA*fA*fC*mU*mU*mC*mA*mG* mC*mC*mA*fU*fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4631	CAUCAACUUCAG CCAUCCAU	fC*fA*fU*fC*fA*fA*mC*mU*mU*mC*mA* mG*mC*mC*fA*fU*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4632	ACAUCAACUUCA GCCAUCCA	fA*fC*fA*fU*fC*fA*mA*mC*mU*mU*mC* mA*mG*mC*fC*fA*fU*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4633	AACAUCAACUUC AGCCAUCC	fA*fA*fC*fA*fU*fC*mA*mA*mC*mU*mU* mC*mA*mG*fC*fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4634	GAAAACAUCAAC UUCAGCCA	fG*fA*fA*fA*fA*fC*mA*mU*mC*mA*mA* mC*mU*mU*fC*fA*fG*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4635	CAGGAAAACAUC AACUUCAG	fC*fA*fG*fG*fA*fA*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*fC*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4636	UUUCAGGAAAAC AUCAACUU	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mA* mC*mA*mU*fC*fA*fA*fC*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4637	CUCUUUCAGGAA AACAUCAA	fC*fU*fC*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA* mA*mA*mA*fC*fA*fU*fC*fA*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4638	UUCCUCUUUCAG GAAAACAU	fU*fU*fC*fC*fU*fC*mU*mU*mU*mC*mA* mG*mG*mA*fA*fA*fA*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD

WV-4639	GCCAUUCCUCUU UCAGGAAA	fG*fC*fC*fA*fU*fU*mC*mC*mU*mC*mU* mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fA*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4640	GGCCAUUCCUCU UUCAGGAA	fG*fG*fC*fC*fA*fU*mU*mC*mC*mU*mC* mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4641	AGGCCAUUCCUC UUUCAGGA	fA*fG*fG*fC*fC*fA*mU*mU*mC*mC*mU* mC*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4642	CAGGCCAUUCCU CUUUCAGG	fC*fA*fG*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC*mC* mU*mC*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4643	GCAGGCCAUUCC UCUUUCAG	fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU*mC* mC*mU*mC*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4644	GGCAGGCCAUUC CUCUUUCA	fG*fG*fC*fA*fG*fG*mC*mC*mA*mU*mU* mC*mC*mU*fC*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4645	GGGCAGGCCAUU CCUCUUUC	fG*fG*fG*fC*fA*fG*mG*mC*mC*mA*mU* mU*mC*mC*fU*fC*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4646	AGGGCAGGCCAU UCCUCUUU	fA*fG*fG*fG*fC*fA*mG*mG*mC*mC*mA* mU*mU*mC*fC*fU*fC*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4647	CAGGGCAGGCCA UUCCUCUU	fC*fA*fG*fG*fG*fC*mA*mG*mG*mC*mC* mA*mU*mU*fC*fC*fU*fC*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4648	CCAGGGCAGGCC AUUCCUCU	fC*fC*fA*fG*fG*fG*mC*mA*mG*mG*mC* mC*mA*mU*fU*fC*fC*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4649	CCCAGGGCAGGC CAUUCCUC	fC*fC*fC*fA*fG*fG*mG*mC*mA*mG*mG* mC*mC*mA*fU*fU*fC*fC*fU*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4650	CCCCAGGGCAGG CCAUUCCU	fC*fC*fC*fC*fA*fG*mG*mG*mC*mA*mG* mG*mC*mC*fA*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4651	CCCCCAGGGCAG GCCAUUCC	fC*fC*fC*fC*fC*fA*mG*mG*mG*mC*mA* mG*mG*mC*fC*fA*fU*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4652	UCCCCCAGGGCA GGCCAUUC	fU*fC*fC*fC*fC*fC*mA*mG*mG*mG*mC* mA*mG*mG*fC*fC*fA*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4653	AUCCCCCAGGGC AGGCCAUU	fA*fU*fC*fC*fC*fC*mC*mA*mG*mG*mG* mC*mA*mG*fG*fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4654	CAUCCCCCAGGG CAGGCCAU	fC*fA*fU*fC*fC*fC*mC*mC*mA*mG*mG* mG*mC*mA*fG*fG*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4655	GCAUCCCCCAGG	fG*fC*fA*fU*fC*fC*mC*mC*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD

	GCAGGCCA	mG*mG*mC*fA*fG*fG*fC*fC*fA	XXXXXXXX		
WV-4656	AGCAUCCCCCAG GGCAGGCC	fA*fG*fC*fA*fU*fC*mC*mC*mC*mC*mA* mG*mG*mG*fC*fA*fG*fG*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4657	CAGCAUCCCCCA GGGCAGGC	fC*fA*fG*fC*fA*fU*mC*mC*mC*mC*mC*m A*mG*mG*fG*fC*fA*fG*fG*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4658	UCAGCAUCCCCC AGGGCAGG	fU*fC*fA*fG*fC*fA*mU*mC*mC*mC*mC* mC*mA*mG*fG*fG*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4659	UUCAGCAUCCCC CAGGGCAG	fU*fU*fC*fA*fG*fC*mA*mU*mC*mC*mC* mC*mC*mA*fG*fG*fG*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4660	UUUCAGCAUCCC CCAGGGCA	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mA*mU*mC*mC* mC*mC*mC*fA*fG*fG*fG*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4661	AUUUCAGCAUCC CCCAGGGC	fA*fU*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mA*mU*mC* mC*mC*mC*fC*fA*fG*fG*fG*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4662	GAUUUCAGCAUC CCCCAGGG	fG*fA*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mA*mU* mC*mC*mC*fC*fC*fA*fG*fG*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4663	GGAUUUCAGCAU CCCCCAGG	fG*fG*fA*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mA* mU*mC*mC*fC*fC*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4664	AGGAUUUCAGCA UCCCCCAG	fA*fG*fG*fA*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mC* mA*mU*mC*fC*fC*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4665	CAGGAUUUCAGC AUCCCCCA	fC*fA*fG*fG*fA*fU*mU*mU*mC*mA*mG* mC*mA*mU*fC*fC*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4666	UCAGGAUUUCAG CAUCCCCC	fU*fC*fA*fG*fG*fA*mU*mU*mU*mC*mA* mG*mC*mA*fU*fC*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4667	UUCAGGAUUUCA GCAUCCCC	fU*fU*fC*fA*fG*fG*mA*mU*mU*mU*mC* mA*mG*mC*fA*fU*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4668	UUUCAGGAUUUC AGCAUCCC	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mG*mA*mU*mU*mU* mC*mA*mG*fC*fA*fU*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4669	UUUUCAGGAUUU CAGCAUCC	fU*fU*fU*fU*fC*fA*mG*mG*mA*mU*mU* mU*mC*mA*fG*fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4670	UUUUUCAGGAUU UCAGCAUC	fU*fU*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mG*mA*mU* mU*mU*mC*fA*fG*fC*fA*fU*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4671	UUUUUUCAGGAU UUCAGCAU	fU*fU*fU*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA* mU*mU*mU*fC*fA*fG*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD

WV-4672	GUUUUUUCAGGAUUUCAGCA	fG*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4673	UGUUUUUUCAGGAUUUCAGC	fU*fG*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4674	CUGUUUUUUCAGGAUUUCAG	fC*fU*fG*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4675	GCUGUUUUUUCAGGAUUUCA	fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*fA*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4676	AGCUGUUUUUUCAGGAUUUC	fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*fG*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4677	GAGCUGUUUUUUCAGGAUUU	fG*fA*fG*fC*fU*fG*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*fG*fG*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4678	UGAGCUGUUUUUUCAGGAUU	fU*fG*fA*fG*fC*fU*mG*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4679	UUGAGCUGUUUUUUCAGGAU	fU*fU*fG*fA*fG*fC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4680	UUUGAGCUGUUUUUUCAGGA	fU*fU*fU*fG*fA*fG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4681	GUUUGAGCUGUUUUUUCAGG	fG*fU*fU*fU*fG*fA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4682	UUGUUUGAGCUGUUUUUUCA	fU*fU*fG*fU*fU*fU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4683	CAUUGUUUGAGCUGUUUUUU	fC*fA*fU*fU*fG*fU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4684	GCAUUGUUUGAGCUGUUUUU	fG*fC*fA*fU*fU*fU*fG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*fG*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4685	UGCAUUGUUUGAGCUGUUUU	fU*fG*fC*fA*fU*fU*mG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*fU*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4686	CUGCAUUGUUUGAGCUGUUU	fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*fC*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4687	UCUGCAUUGUUUGAGCUGUU	fU*fC*fU*fG*fC*fA*mU*mU*mG*mU*mU*mU*mG*mA*fG*fC*fU*fG*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4688	CUCUGCAUUGUU	fC*fU*fC*fU*fG*fC*mA*mU*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD

	UGAGCUGU	mU*mU*mG*fA*fG*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXX		
WV-4689	ACUCUGCAUUGU UUGAGCUG	fA*fC*fU*fC*fU*fG*mC*mA*mU*mU*mG* mU*mU*mU*fG*fA*fG*fC*fU*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4690	UACUCUGCAUUG UUUGAGCU	fU*fA*fC*fU*fC*fU*mG*mC*mA*mU*mU* mG*mU*mU*fU*fG*fA*fG*fC*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4691	UUACUCUGCAUU GUUUGAGC	fU*fU*fA*fC*fU*fC*mU*mG*mC*mA*mU* mU*mG*mU*fU*fU*fG*fA*fG*fC	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4692	CUUACUCUGCAU UGUUUGAG	fC*fU*fU*fA*fC*fU*mC*mU*mG*mC*mA* mU*mU*mG*fU*fU*fU*fG*fA*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4693	UCUUACUCUGCA UUGUUUGA	fU*fC*fU*fU*fA*fC*mU*mC*mU*mG*mC* mA*mU*mU*fG*fU*fU*fU*fG*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4694	AUCUUACUCUGC AUUGUUUG	fA*fU*fC*fU*fU*fA*mC*mU*mC*mU*mG* mC*mA*mU*fU*fG*fU*fU*fU*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4695	AAUCUUACUCUG CAUUGUUU	fA*fA*fU*fC*fU*fU*mA*mC*mU*mC*mU* mG*mC*mA*fU*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4696	CAAAUCUUACUC UGCAUUGU	fC*fA*fA*fA*fU*fC*mU*mU*mA*mC*mU* mC*mU*mG*fC*fA*fU*fU*fG*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-4697	GAUACAAAUCUU ACUCUGCA	fG*fA*fU*fA*fC*fA*mA*mA*mU*mC*mU* mU*mA*mC*fU*fC*fU*fG*fC*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	DMD小鼠外顯子23	DMD
WV-2735	GGGTCAGCTGCC AATGCTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C *A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX	無規體	靶向Malat1
WV-3521	GGGTCAGCTGCC AATGCTAG	Mod030Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T *G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX	基於WV-2735；含PO連接基團，月桂酸	靶向Malat1
WV-3522	GGGTCAGCTGCC AATGCTAG	Mod031Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T *G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX	基於WV-2735；含PO連接基團，肉豆蔻酸	靶向Malat1
WV-3523	GGGTCAGCTGCC AATGCTAG	Mod032Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T *G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX	基於WV-2735；含PO連接基團，棕櫚酸	靶向Malat1
WV-3524	GGGTCAGCTGCC AATGCTAG	Mod033Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T *G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX	基於WV-2735；含PO連接基團，硬脂酸	靶向Malat1

[1]包括連接Mod及C6胺基連接基團之胺基的-C(O)- (提及為O)及連接C6胺基連接基團及寡核苷酸鏈之磷酸

酯或硫代磷酸酯鍵聯(提及為X (立體無規)、S (*S*p)或R (*S*p))。

縮寫：

2\'：2'

5Ceo：5-甲基2'-甲氧基乙基C

C6：C6胺基連接基團(L001，-NH-$(CH_2)_6$-，其中-NH-連接至Mod (經由-C(O)-)或-H，且-$(CH_2)_6$-經由例如磷酸二酯(在表中例示為O或PO)、硫代磷酸酯(若硫代磷酸酯為非對掌性受控的，則在表中例示為*；若為對掌性受控的且具有*S*p組態，則在表中例示為*S、S或*S*p，且若為對掌性受控的且具有*R*p組態，則在表中例示為*R、R或*R*p)或二硫代磷酸酯(在表中例示為PS2或:)連接至寡核苷酸鏈之5'端)。亦可稱為C6連接基團或C6胺連接基團)

eo：2'-MOE

外顯子：肌縮蛋白之外顯子

F、f：2'-F

月桂酸(於Mod013中)、肉豆蔻酸(於Mod014中)、棕櫚酸(於Mod005中)、硬脂酸(於Mod015中)、油酸(於Mod016中)、亞麻油酸(於Mod017中)、α-次亞麻油酸(於Mod018中)、γ-次亞麻油酸(於Mod019中)、DHA (於Mod006中)、喇叭藻酸(於Mod020中)、二亞麻油酸(於Mod021中)、TriGlcNAc (於Mod024中)、三-α-甘露糖

(於Mod026中)、單磺醯胺(於Mod 027中)、三磺醯胺(於Mod029中)、月桂酸(於Mod030中)、肉豆蔻酸(於Mod031中)、棕櫚酸(於Mod032中)及硬脂酸(於Mod033)分別為：月桂酸(用於Mod013)、肉豆蔻酸(用於Mod014)、棕櫚酸(用於Mod005)、硬脂酸(用於Mod015)、油酸(用於Mod016)、亞麻油酸(用於Mod017)、α-次亞麻油酸(用於Mod018)、γ-次亞麻油酸(用於Mod019)、二十二碳六烯酸(用於Mod006)、喇叭藻酸(用於Mod020)、用於二亞油基之醇(用於Mod021)、用於TriGlcNAc之酸(用於Mod024)、用於三-α-甘露糖之酸(用於Mod026)、用於單磺醯胺之酸(用於Mod 027)、用於三磺醯胺之酸(用於Mod029)、月桂醇(用於Mod030)、肉豆蔻醇(用於Mod031)、棕櫚醇(用於Mod032)及硬脂醇(用於Mod033)，經由醯胺基、C6胺基連接基團、磷酸二酯鍵聯(PO)及/或硫代磷酸酯鍵聯(PS)結合至寡核苷酸鏈：Mod013 (月桂酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod014 (肉豆蔻酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod005 (棕櫚酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod015 (硬脂酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod016 (油酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod017 (亞麻油酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod018 (α-次亞麻油酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod019 (γ-次亞麻油酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod006 (DHA與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod020 (喇叭藻酸與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod021 (醇(參見下文)與PO或PS)、Mod024 (酸(參見下文)與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod026 (酸(參見下文)與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod027 (酸(參見下文)與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod029 (酸(參見下文)與C6胺基連接基團及PO或PS)、Mod030 (月桂醇與PO或PS)、Mod031 (肉豆蔻醇與PO

或PS)、Mod032 (棕櫚醇與PO或PS)及Mod033 (硬脂醇與PO或PS)，其中各寡核苷酸之PO或PS在表中指出(舉例而言，WV-3473月桂酸經由醯胺基、C6及PO結合至WV-3473之寡核苷酸鏈：

Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (說明)，**OO**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS (立體化學)，及/或**WV-3473**，**月桂酸**，**C6 PO**連接基團(註釋)；

WV-3557硬脂醇經由PS結合至WV-3473之寡核苷酸鏈：

Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (說明)，**X**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS (立體化學)，及/或**WV-3473**，硬脂酸**PS** (註釋)；及

WV-4106硬脂酸經由醯胺基、C6及PS結合至WV-3473之寡核苷酸鏈：

Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (說明)，**OX**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS (立體化學)，及/或**WV-3473**，**C6 PS連接基團**，硬脂酸(註釋))。

用於結合之部分及例示性試劑(諸多該等試劑先前已知且可在市面上購得或可使用根據本發明之已知技術容易地製備，例如月桂酸(用於Mod013)、肉豆蔻酸(用於Mod014)、棕櫚酸(用於Mod005)、硬脂酸(用於Mod015)、油酸(用於Mod016)、亞麻油酸(用於Mod017)、α-次亞麻油酸(用於Mod018)、γ-次亞麻油酸(用於Mod019)、二十二碳六烯酸(用於Mod006)、喇叭藻酸(用於Mod020)、用於二亞油基之醇(用於Mod021)、月桂醇(用於Mod030)、肉豆蔻醇(用於Mod031)、棕櫚醇(用於Mod032)、硬脂醇(用於Mod033)等)列於如下。

m：2'-OMe

NA：不適用；此術語一般用於陰性對照

OMe：2'-OMe

O、PO：磷酸二酯(磷酸酯)，或當用於Mod及L001時，-C(O)-（連接Mod及L001，舉例而言，**Mod013L001**fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU(說明)，**O**OSSSSSSSOSOSSOOSSSSSS (立體化學)及/或WV-3473，月桂酸，**C6 PO**連接基團(註釋)。應注意，第二個O OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS (立體化學)表示連接L001與寡核苷酸鏈之5'-O-的磷酸二酯鍵聯：Mod013**L001fU***SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU)

*、PS：硫代磷酸酯

PS2、::二硫代磷酸酯(例如，WV-3078，其中冒號(:)表示二硫代磷酸酯)

*R、R、Rp：呈*Rp*構形之硫代磷酸酯

*S、S、Sp：呈*Sp*構形之硫代磷酸酯

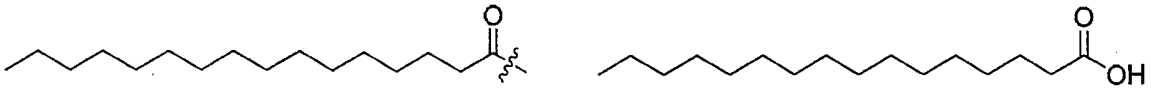
WV、W V-：WV-

X：硫代磷酸酯立體無規

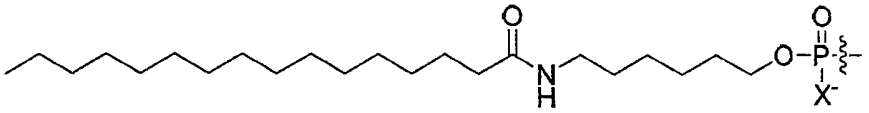
用於製備所提供寡核苷酸(例如表1-4中根據本發明包含該等部分的例示性寡核苷酸)之結合用例示性部分

(例如，脂質部分、靶向組分等)及例示性製備試劑(例如，酸、醇等) 包括以下：

Mod005 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及棕櫚酸

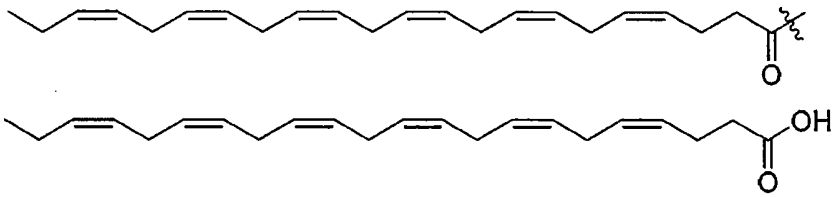


Mod005L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

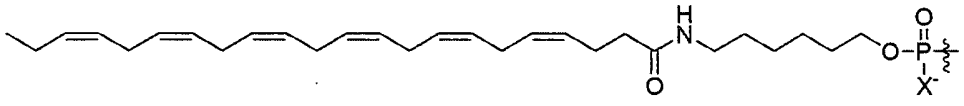


X=O或S

Mod006 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及DHA

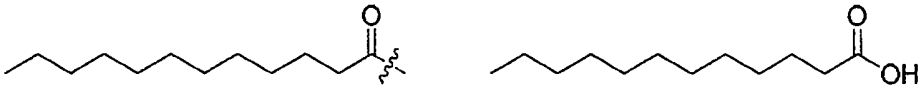


Mod006L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

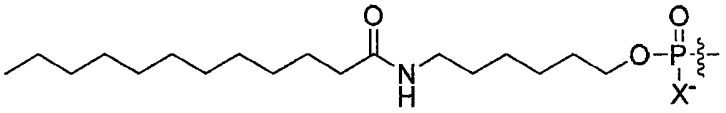


X=O或S

Mod013 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及月桂酸

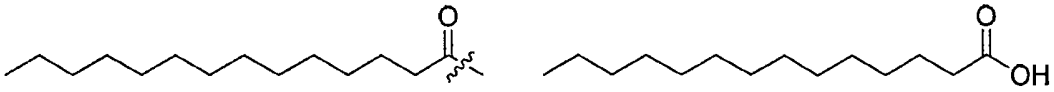


Mod013L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

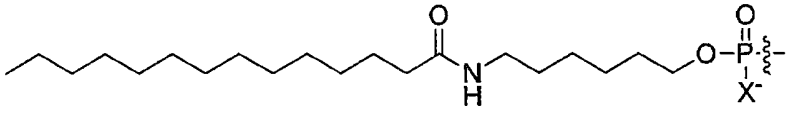


X=O或S

Mod014 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及肉豆蔻酸

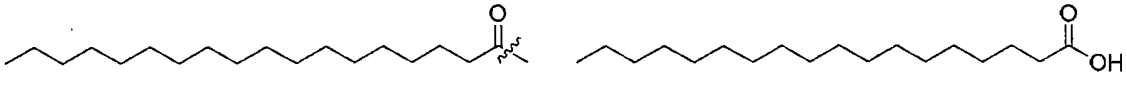


Mod014L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

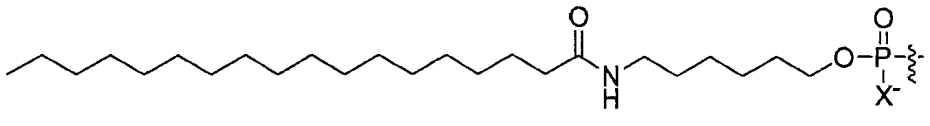


X=O或S

Mod015 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及硬脂酸

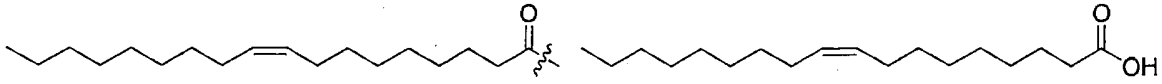


Mod015L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

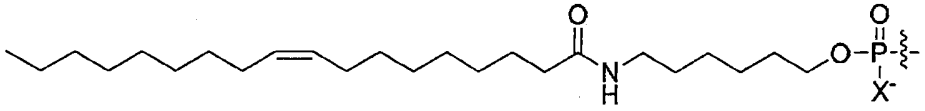


X=O或S

Mod016 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及油酸

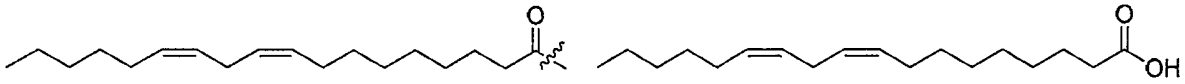


Mod016L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

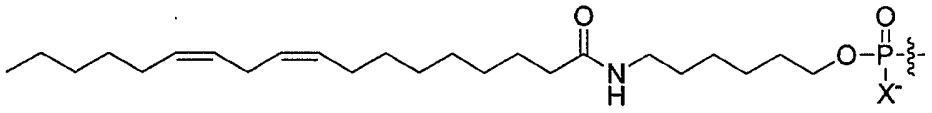


X=O或S

Mod017 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及亞麻油酸

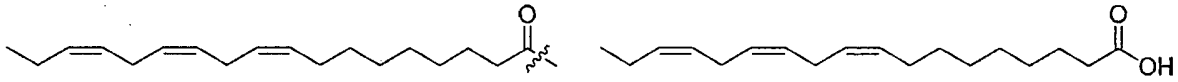


Mod 017L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

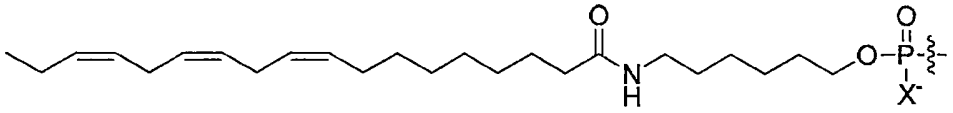


X=O或S

Mod018 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及α-次亞麻油酸

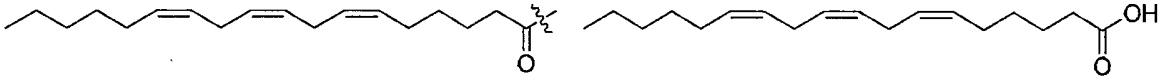


Mod018L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

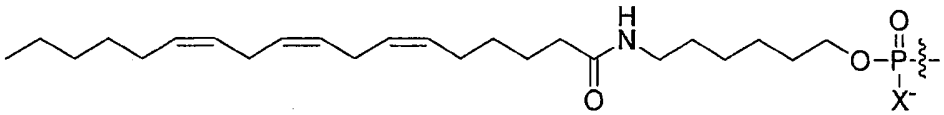


X=O或S

Mod019 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及γ-次亞麻油酸

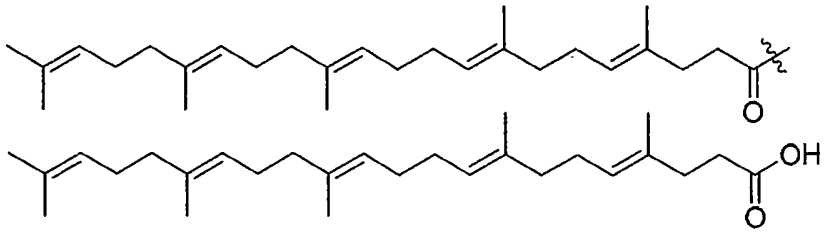


Mod019L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

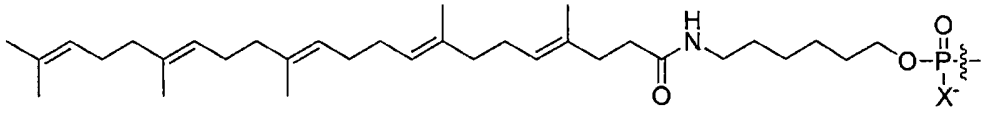


X=O或S

Mod020 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及喇叭藻酸

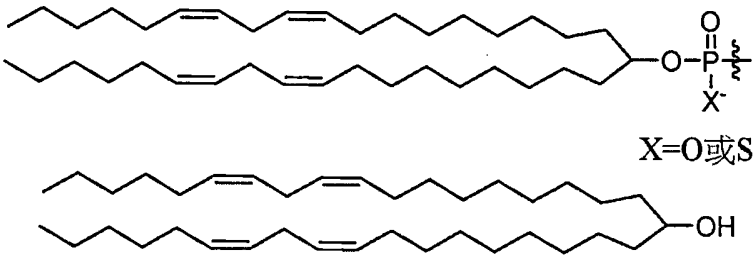


Mod020L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)



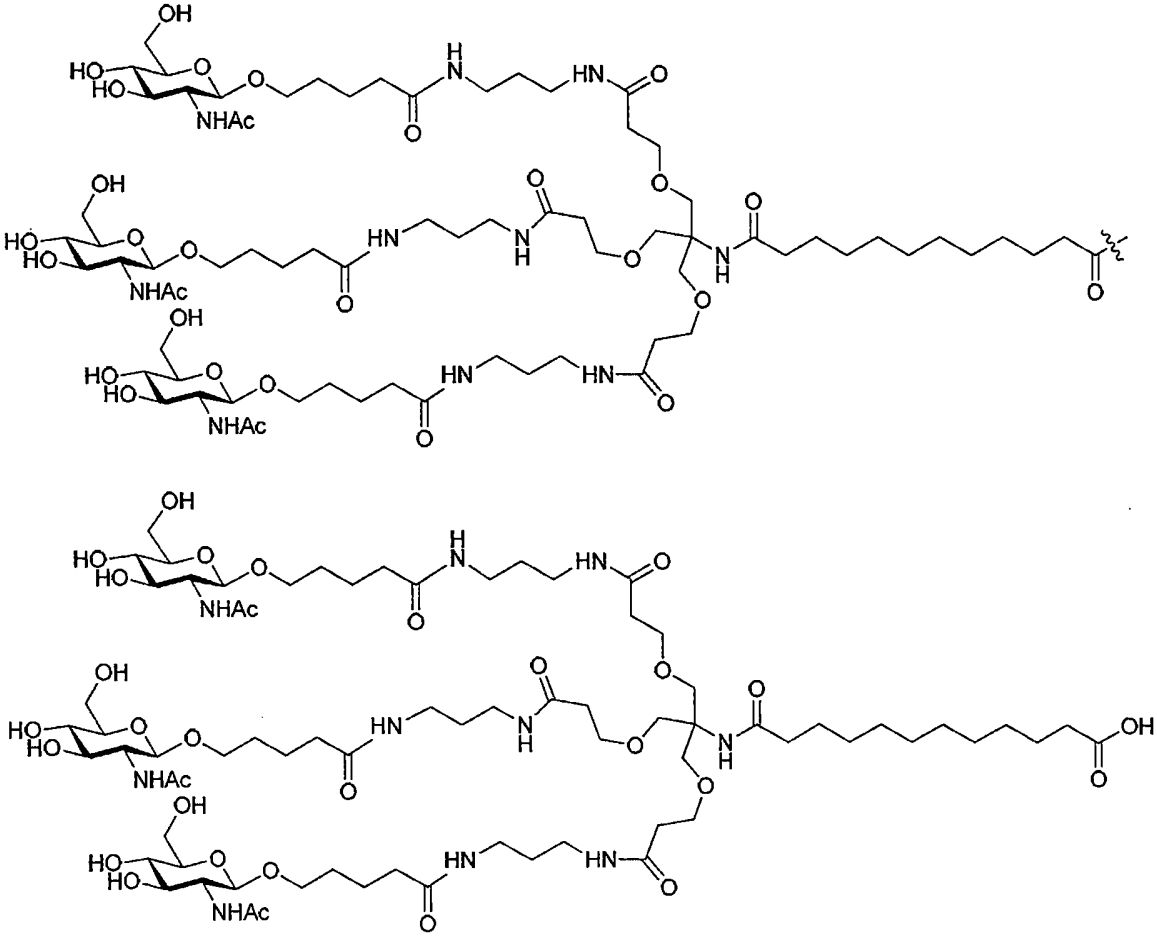
X=O或S

Mod021 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)及醇

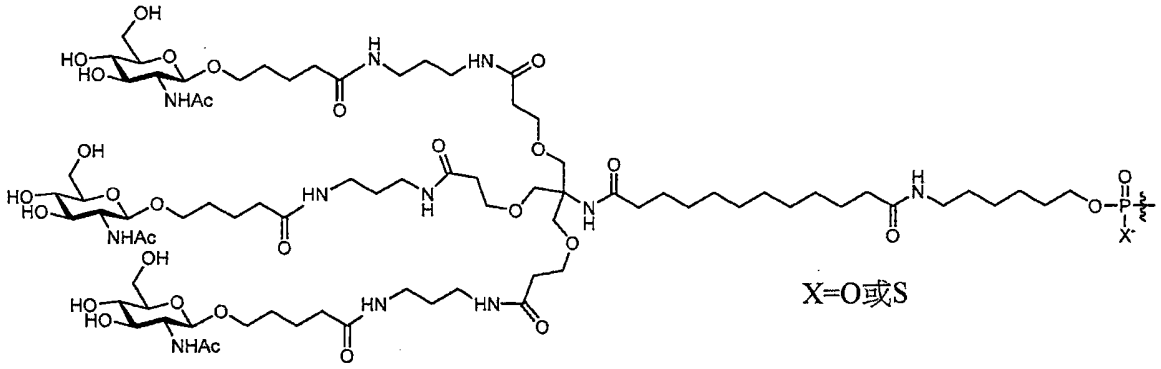


X=O或S

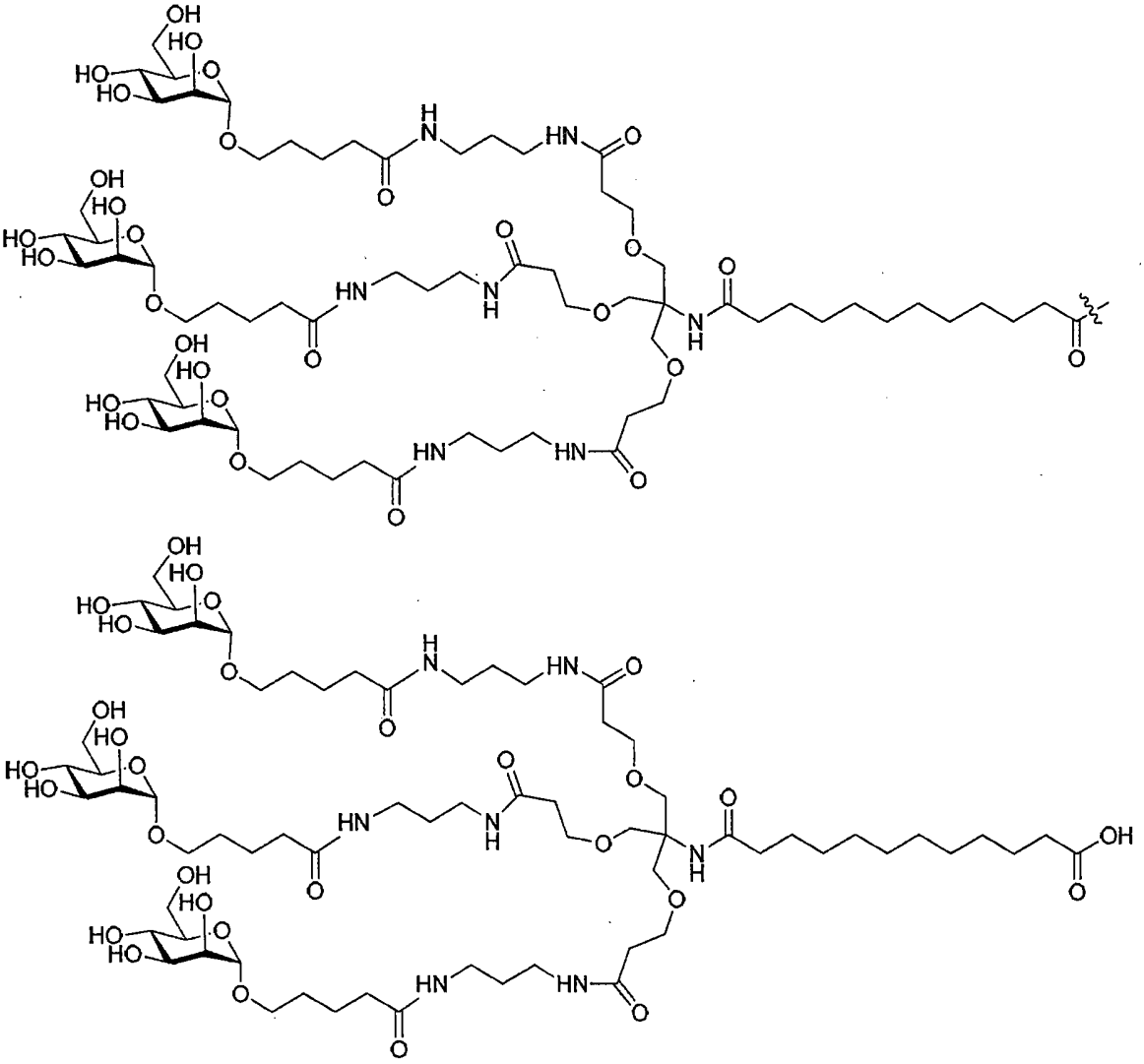
Mod024 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及酸



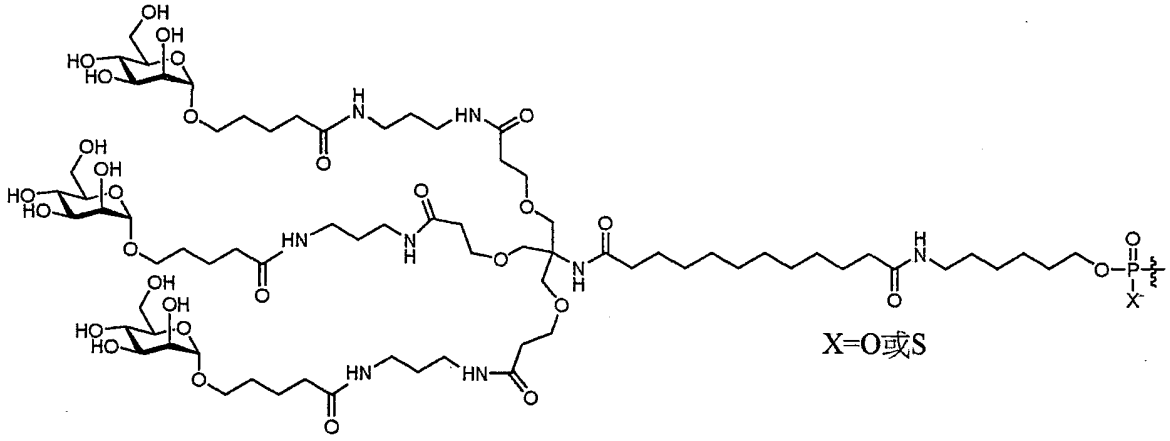
Mod024L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)



Mod026 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及酸

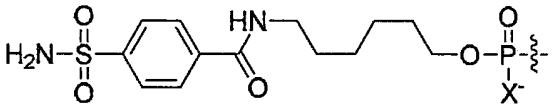


Mod026L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

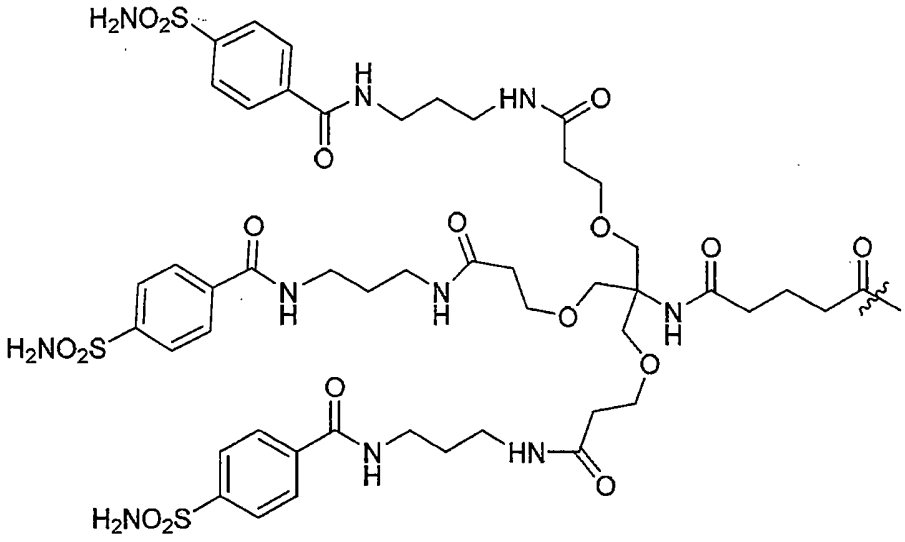


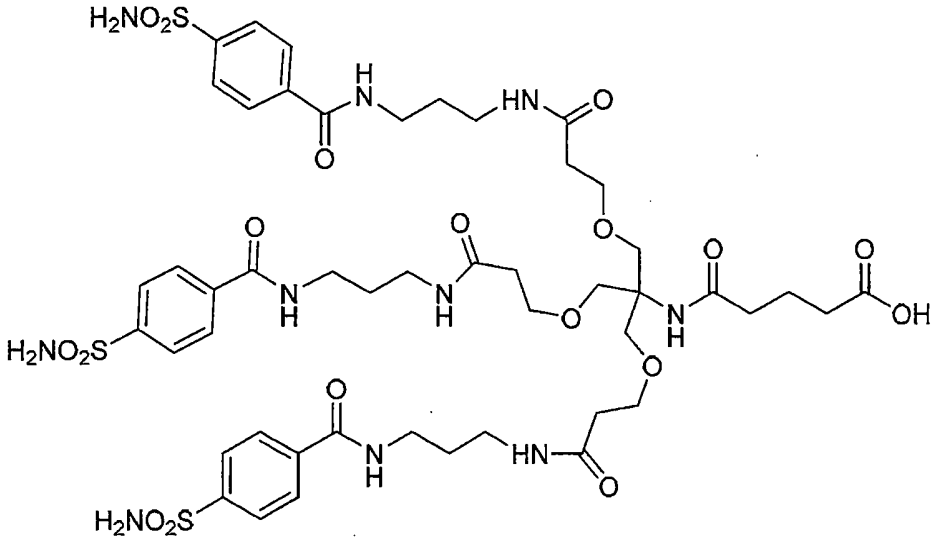
Mod027 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及酸

Mod027L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)

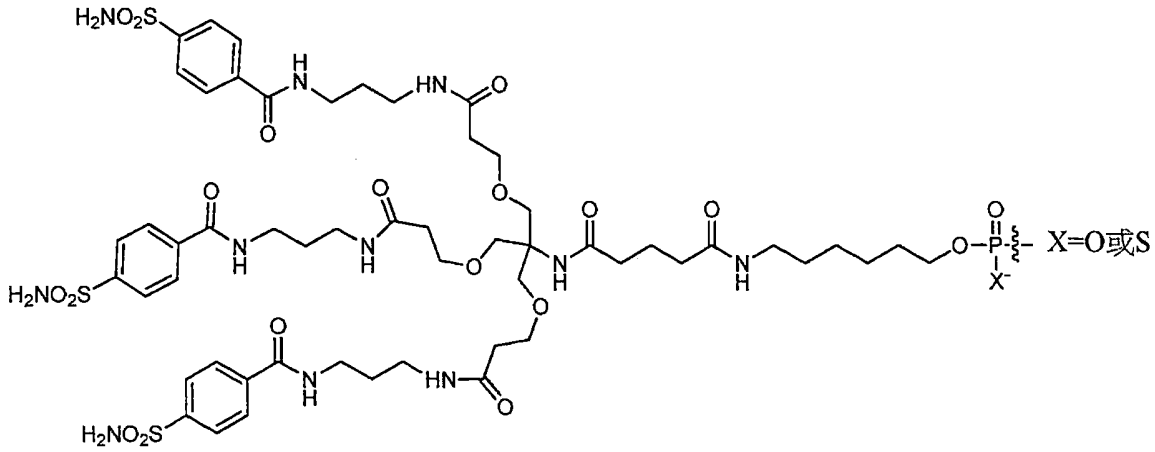


Mod029 (含連接至L001之-NH-的-C(O)-)及酸

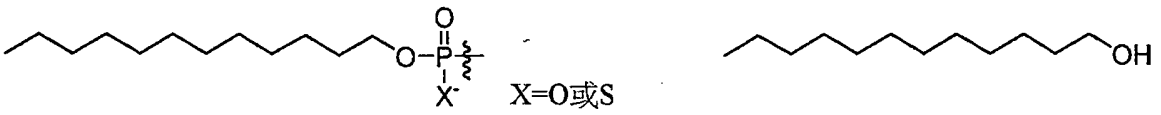




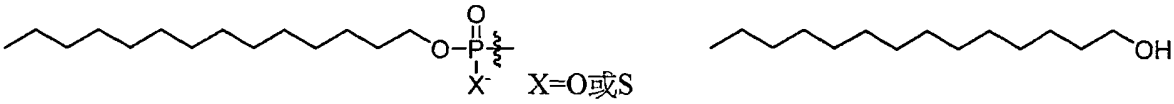
Mod029L001 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)



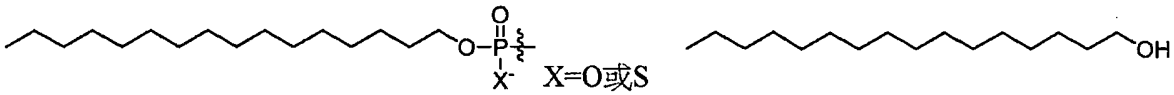
Mod030 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)及月桂醇



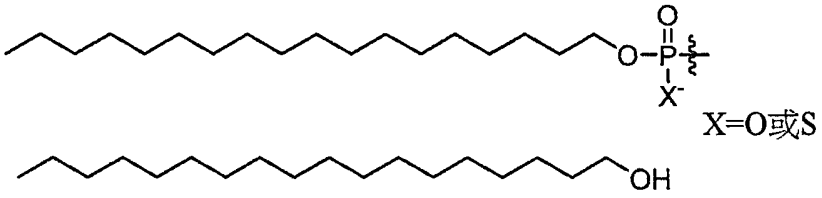
Mod031 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)及肉豆蔻醇



Mod032 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)及棕櫚醇

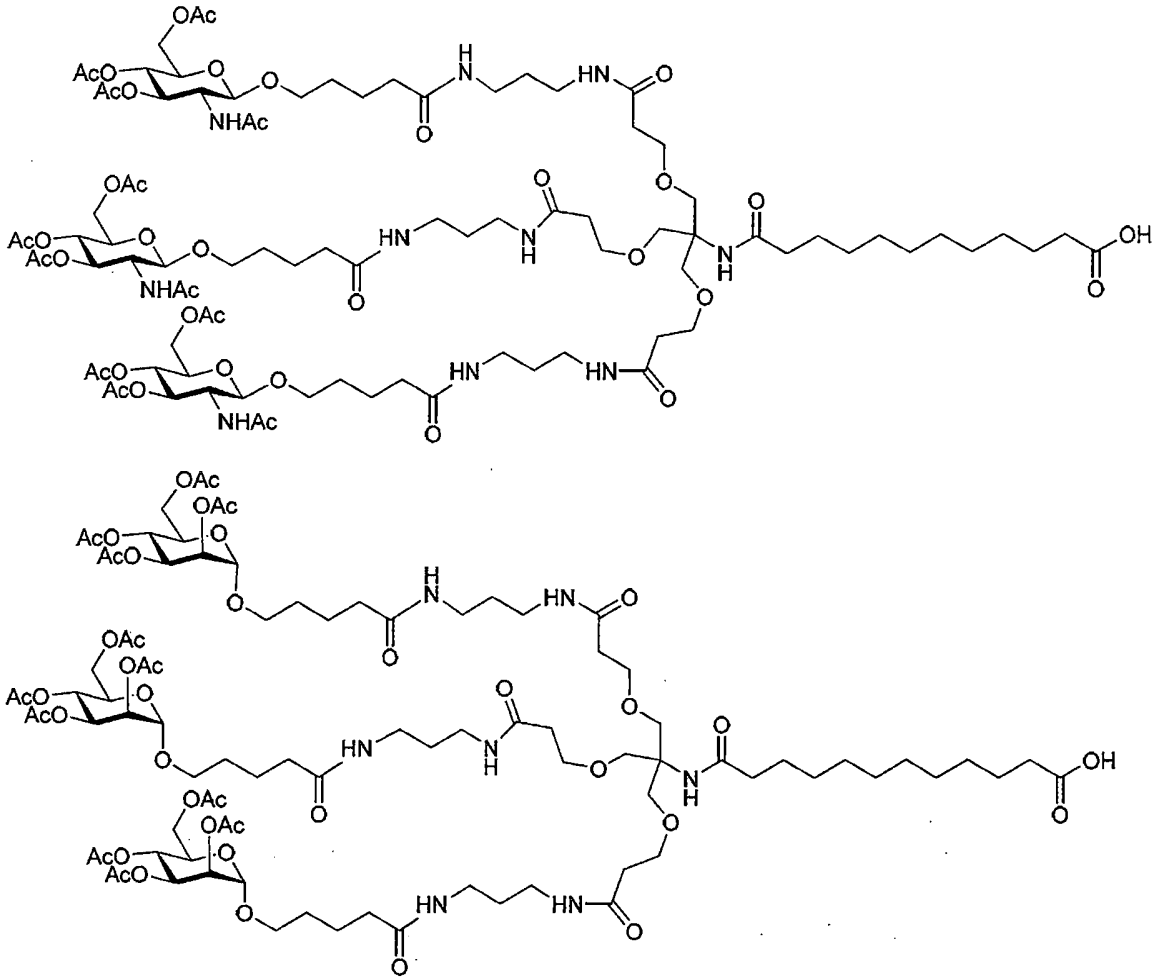


Mod033 (含連接至寡核苷酸鏈之5'-O-的PO或PS)及硬脂醇

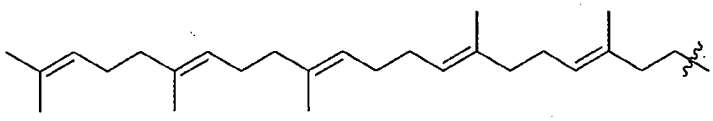


。

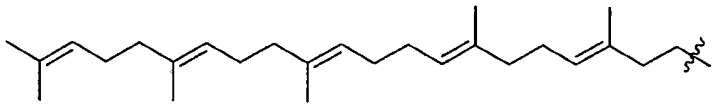
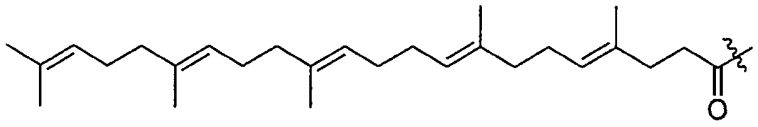
在一些實施例中，關於Mod024及/或Mod 026，在結合至寡核苷酸鏈之前及/或在此期間，羥基視情況經保護為AcO-，且例如在寡核苷酸裂解及/或脫除保護基期間，脫除羥基之保護基：



申請人指出，上表中所呈現的為呈現所提供寡核苷酸之結構的例示性方式，例如WV-3546 (Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU)可呈現為脂質部分(Mod020，



)經由-C(O)-(OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS)連接至-NH-$(CH_2)_6$-之-NH-，其中-$(CH_2)_6$-經由磷酸二酯鍵聯(OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS)連接至寡核苷酸鏈之5'端。一般熟習此項技術者瞭解，所提供之寡核苷酸可呈現為脂質、連接基團及寡核苷酸鏈單元以多種不同方式組合，其中在各方式中，該等單元之組合得到相同寡核苷酸。舉例而言，WV-3546可視為具有A^c-

$[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$之結構，其中a為1，b為1，且具有  之脂質部分R^{LD}，其經由-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(OH)-O-之連接基團L^{LD}連接至其寡核苷酸鏈(A^c)部分，其中-C(O)-連接至R^{LD}，且-O-連接至A^c (如寡核苷酸鏈之5'-O-)；多種替代方式中之一種為  ，R^{LD}為，且L^{LD}為-NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(OH)-O-，其中-NH-連接至R^{LD}，且-O-連接至A^c (如寡核苷酸鏈之5'-O-)。

使用根據本發明之各種方法製備及表徵寡核苷酸。例示性MS資料呈現如下：

表6. 例示性MS資料.

WAVE ID	質量計算值	質量實驗值
WV-2531	6767.90000	6766.3
WV-3152	6743.77000	6742.8
WV-3472	6720.78472	6720.8
WV-3473	6732.82024	6735
WV-3507	6716.75464	6717.3
WV-3508	6704.71912	6706
WV-3509	6716.75464	6718
WV-3510	6716.75464	6717.6
WV-3511	6728.79016	6731
WV-3512	6700.68904	6702
WV-3513	6712.72456	6713
WV-3514	6688.65352	6688.9
WV-3515	6700.68904	6701.2
WV-3545	7178.43622	7178
WV-3546	7294.59604	7295

*WV-2531及WV-3152之質量計算值及實驗值資料係用於鈉加合物。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表2中所列寡核苷酸類

型之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表2A至2E中所列寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表2B至2E中所列寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之組合物具有WV-1092。在一些實施例中，所提供之組合物具有WV-888。在一些實施例中，所提供之組合物具有WV-892。在一些實施例中，所提供之組合物具有WV-942。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個表2中之寡核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個表2A至2E中之寡核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個表2B至2E中之寡核苷酸。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個WV-1092。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個WV-888。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個WV-892。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸為複數個WV-896。

在一些實施例中，化學修飾模式包含選自表3之模式。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3之模式。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3之模式，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。在一些實施例中，化學修飾模式包含選自表3A至3E之模式。在一些實施例中，化學修飾模式包含選自表3B至3E之模式。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3A至3E之模式。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3B至3E之模式。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3A至3E之模式，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。在一些實施例中，所提供之立體化學模式包含選自表3B至3E之模式，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。

在一些實施例中，化學修飾模式係選自表3。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。在一些實施例中，化學修飾模式係選自表3A至3E。在一些實施例中，化學修飾模式係選自表3B至3E。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3A至3E。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3B至3E。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3A至3E，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表3B至3E，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。

在一些實施例中，化學修飾模式係選自表4。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表4。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表4，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。在一些實施例中，化學修飾模式係選自表4。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表4。在一些實施例中，所提供之立體化學模式係選自表4，其中數目(通常下標)獨立地且視情況改變。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表2至4中所列寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表2中所列寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表3中所列寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為表4中所列寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，本發明係關於一種與表2至4中所列任何寡核苷酸相關的組合物或方法。在一些實施例中，本發明係關於一種與表2中所列任何寡核苷酸相關的組合物或方法。在一些

實施例中，本發明係關於一種與表3中所列任何寡核苷酸相關的組合物或方法。在一些實施例中，本發明係關於一種與表4中所列任何寡核苷酸相關的組合物或方法。在一些實施例中，活性化合物為表2至4中所列的任何寡核苷酸。在一些實施例中，活性化合物為表2中所列的任何寡核苷酸。在一些實施例中，活性化合物為表3中所列的任何寡核苷酸。在一些實施例中，活性化合物為表4中所列的任何寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之組合物包含預定含量之表2至4中所列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之組合物包含預定含量之表2中所列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之組合物包含預定含量之表3中所列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之組合物包含預定含量之表4中所列的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之例示性特性展現於例如圖1至圖38中等。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含

以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，寡核苷酸之序列包括以下中之任何一或多者：鹼基序列(包括長度)；糖及鹼基部分之化學修飾模式；主鏈鍵聯模式；天然磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸三酯鍵聯模式及其組合；主鏈對掌性中心模式；對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學(*R*p/*S*p)之模式；主鏈磷修飾模式；對核苷酸間磷原子之修飾模式，諸如-S^-及式I之-L-R^1。

在一些實施例中，本發明提供包含複數個所提供之寡核苷酸或由其組成的組合物(例如，對掌性受控寡核苷酸組合物)。在一些實施例中，所有該等所提供之寡核苷酸皆為相同類型，亦即，全部具有相同的鹼基序列、主鏈鍵聯模式(亦即，核苷酸間鍵聯類型模式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、主鏈對掌性中心模式(亦即鍵聯磷立體化學(*R*p/*S*p)模式)及主鏈磷修飾模式(例如，式I中之「-XLR^1」基團之模式)。在一些實施例中，同

一類型之所有寡核苷酸皆相同。然而，在多個實施例中，通常就預定相對量而言，所提供之組合物包含複數個寡核苷酸類型。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含一或多個所提供之寡核苷酸類型之組合。化學及醫藥技術中之技術人員將認識到，所提供組合物中之一或多個類型之所提供寡核苷酸中之每一者的選擇及量將視彼組合物之既定用途而定。換言之，相關技術之技術人員將設計所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物，使得其中所含之所提供寡核苷酸之量及類型使得該組合物總體上具有某些合乎需要之特徵(例如，生物學上合乎需要、治療上合乎需要等)。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含二個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含三個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含四個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含五個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含六個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含七個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含八個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含九個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含十個或更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含十五個或

更多個所提供之寡核苷酸類型之組合。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物為一定量*R*p組態對掌性均一米泊美生與一定量*S*p組態對掌性均一米泊美生的組合。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物為一定量*R*p組態對掌性均一米泊美生、一定量*S*p組態對掌性均一米泊美生及一定量一或多種所要非對映異構形式之對掌性純米泊美生的組合。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸類型係選自WO/2014/012081及WO/2015/107425中所述之彼等，其中每一者之寡核苷酸、寡核苷酸類型、寡核苷酸組合物及其方法以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含選自WO/2014/012081及WO/2015/107425中所述類型之寡核苷酸類型的寡核苷酸。

在一些實施例中，本發明係關於包含對掌性受控寡核苷酸組合物的組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：本文中所揭示之任何對掌性受控寡核苷酸組合物的序列。

在一些實施例中，本發明係關於包含對掌性受控寡核苷酸組合物的組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所揭示之任何對掌性受控寡核苷酸組合物的序列。在一些實施例中，本發明係關於包含對掌性受控寡核苷酸組合物的組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所揭示之任何對掌性受控寡核苷酸組合物的序列。在一些實施例中，本發明係關於包含對掌性受控寡核苷酸組合物的組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所揭示之任何對掌性受控寡核苷酸組合物的序列。在一些實施例中，本發明係關於包含對掌性受控寡核苷酸組合物的組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以

下組成：表4中所揭示之任何對掌性受控寡核苷酸組合物的序列。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物為對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種與任何寡核苷酸相關的組合物或方法，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2至4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表2中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表3中所列的寡核苷酸

之序列。在一些實施例中，活性化合物為任何寡核苷酸，其中寡核苷酸之序列包含以下或由以下組成：表4中所列的寡核苷酸之序列。在一些實施例中，寡核苷酸之序列包括以下中之任何一或多者：鹼基序列(包括長度)；糖及鹼基部分之化學修飾模式；主鏈鍵聯模式；天然磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸酯鍵聯模式、硫代磷酸三酯鍵聯模式及其組合；主鏈對掌性中心模式；對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學(*R*p/*S*p)之模式；主鏈磷修飾模式；對核苷酸間磷原子之修飾模式，諸如-S^-及式I之-L-R^1。

在一些實驗中，所提供之寡核苷酸提供出乎意料地高的活性，例如當與屈沙培森及/或伊特普森之活性相比較時。舉例而言，相比於屈沙培森及/或伊特普森，WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528及WV-2530之對掌性受控寡核苷酸組合物及多種其他對掌性受控寡核苷酸組合物各自顯示較佳的介導跳過肌縮蛋白中之外顯子的能力，在一些實施例中，高出很多倍，如本發明中所展現，例如在各個圖中所展現等。

在一些實施例中，本發明係關於一種組合物，其包含選自以下之對掌性受控寡核苷酸組合物：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。在一些實施例中，本發明係關於一種組合物，其包含對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含選自以下之寡核苷酸之序列或由選自以下之寡核苷酸之序列組成：WV-887、WV-892、WV-896、

WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。

在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-887之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-892之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-896之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-1714之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2444之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2531之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之

序列包含WV-2578之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2580之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2587之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3047之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3152之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3472之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3473之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3507之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3508之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3509之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3510之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3511之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3512之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3513之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3514之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之

序列包含WV-3515之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3545之序列。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3546之序列。

在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過25個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過30個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過35個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過40個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過45個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過50個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過55個鹼基。在一些實施例中，寡核苷酸之長度不超過60個鹼基。

在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-887之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-892之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-896之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-1714之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2444之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2445之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2526之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2527之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一

種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2528之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2530之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2531之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2578之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2580之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-2587之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3047之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3152之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3472之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3473之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3507之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3508之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3509之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3510之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3511之序列

組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3512之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3513之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3514之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3515之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3545之序列組成。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列由WV-3546之序列組成。

在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-887之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-892之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-896之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-1714之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2444之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例

中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2531之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2578之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2580之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-2587之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3047之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3152之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3472之序列或由其組成，其中該組合物進一

步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3473之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3507之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3508之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3509之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3510之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3511之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3512之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3513之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3514之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，本發明係關於一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中寡核苷酸之序列包含WV-3515之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。在一些實施例中，脂質為硬脂酸或喇叭藻酸。在一些實施例中，脂質結合至寡核苷酸。

在一些實施例中，脂質與寡核苷酸之結合可改良寡核苷酸之至少一種特性。在一些實施例中，該特性為活性增加(例如，誘導有害外顯子之合意跳過的能力增強)、毒性降低或組織分佈改良。在一些實施例中，脂質結合改良活性。在一些實施例中，脂質結合降低毒性。在一些實施例中，脂質結合降低hTLR9促效活性。在一些實施例中，脂質結合增加hTLR9拮抗活性。在一些實施例中，脂質結合改良至一或多個目標組織之傳遞。在一些實施例中，組織為肌肉組織。在一些實施例中，組織為骨骼肌、腓腸肌、三頭肌、心臟或隔膜。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過25個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過30個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過35個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過40個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過45個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過50個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過55個鹼基。在一些實施例中，所提供寡核苷酸之長度不超過60個鹼基。在一些實施例中，U經T置換，或反之亦然。

在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、$-C\equiv C-$、C_1-C_6雜脂族部分、$-C(R')_2-$、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義

及描述。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含

視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在各種實施例中，脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。在一些實施例中，脂質不結合至寡核苷酸。在一些實施例中，脂質結合至寡核苷酸。

在一些實施例中，脂質與寡核苷酸之結合出乎意料地改良寡核苷酸之至少一種特性。在一些實施例中，該特性為活性增加(例如，誘導有害外顯子之合意跳過的能力增強)、毒性降低或組織分佈改良。在一些實施

例中，組織為肌肉組織。在一些實施例中，組織為骨骼肌、腓腸肌、三頭肌、心臟或隔膜。在一些實施例中，包含脂質部分之寡核苷酸形成例如微胞。在一些實施例中，例示性改良特性展現於例如一或多個圖中。

在一些實施例中，當在小鼠中分析例示性寡核苷酸時，將所測試之寡核苷酸(例如，WV-3473、WV-3545、WV-3546、WV-942等)以例如10 mg/kg、30 mg/kg等測試量經由尾靜脈靜脈內注射至雄性C57BL/10ScSndmdmdx小鼠(4-5週齡)中。在一些實施例中，在測試時間收集組織，例如在注射後例如第2天、第7天及/或第14天等，在一些實施例中，新鮮冷凍於液氮中且儲存於-80℃下直至分析。

根據本發明，可使用各種分析來評定寡核苷酸含量。在一些實施例中，使用混合型ELISA定量組織中之寡核苷酸含量，使用測試物品連續稀釋液作為標準曲線：舉例而言，在一例示性程序中，在37℃下，用2.5% NaHCO3 (Gibco, 25080-094)中之50 μl捕捉探針以500 nM塗佈經順丁烯二酸酐活化之96孔盤(Pierce 15110) 2小時。隨後用PBST (PBS + 0.1% Tween-20)洗滌培養盤3次，且用5%脫脂奶-PBST在37℃下阻斷1小時。測試物品寡核苷酸連續稀釋至基質中。此標準與初始樣品一起用裂解緩衝液(4 M胍；0.33% N-月桂基肌胺酸；25 mM檸檬酸鈉；10 mM DTT)稀釋，使得所有樣品中之寡核苷酸量小於100 ng/mL。將20 μl經稀釋之樣品與180 μl於PBST中稀釋之333 nM偵測探針混合，隨後在PCR機器(65℃，10 min；95℃，15 min；4℃ ∞)中變性。將50 μl變性樣品一式三份分配於經阻斷之ELISA培養盤中，且在4℃下培育隔夜。在用PBST洗滌3次之後，以50 μL/孔添加含1:2000抗生蛋白鏈菌素-AP之PBST，且在室溫下培育1小時。在用PBST大量洗滌之後，添加100 μl AttoPhos (Promega

S1000)，在室溫下於暗處培育10分鐘且在盤式讀取器(Molecular Device，M5)螢光通道上讀數：Ex435 nm，Em555 nm。根據標準曲線，藉由4參數回歸計算樣品中之寡核苷酸。

如本發明中所描述及展現，在一些實施例中，脂質結合改良至組織之傳遞。在一些實施例中，脂質結合改良至肌肉之傳遞。在一些實施例中，脂質結合包含與脂肪酸結合。在一些實施例中，寡核苷酸與喇叭藻酸結合。在一些實施例中，與喇叭藻酸結合對於改良寡核苷酸至肌肉之傳遞尤其有效。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸(例如WV-3473)在血漿及組織勻漿中穩定。

用於製備寡核苷酸及組合物之例示性方法

用於製備所提供之寡核苷酸及寡核苷酸組合物的方法為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於) WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、PCT/US2016/043542及PCT/US2016/043598中所述之彼等，其中每一者之方法及試劑以引用的方式併入本文中。

本發明尤其提供用於製造對掌性受控寡核苷酸及包含一或多個特定核苷酸類型之對掌性受控組合物的方法。在一些實施例中，如本文所用之片語「寡核苷酸類型」定義具有特定鹼基序列、主鏈鍵聯模式、主鏈對掌性中心模式及主鏈磷修飾模式(例如，「-XLR^1」基團)之寡核苷酸。具有共同命名「類型」之寡核苷酸就鹼基序列、主鏈鍵聯模式、主鏈對掌性中心模式及主鏈磷修飾模式而言，在結構上彼此相同。在一些實施例中，一寡

核苷酸類型之寡核苷酸為相同的。

在一些實施例中，本發明中所提供之對掌性受控寡核苷酸的特性不同於相應立體無規寡核苷酸混合物之特性。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸之親脂性不同於立體無規寡核苷酸混合物之親脂性。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸在HPLC上具有不同滯留時間。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸之峰值滯留時間可與相應立體無規寡核苷酸混合物之峰值滯留時間顯著不同。在使用HPLC純化寡核苷酸(如此項技術中通常所實施)期間，某些對掌性受控寡核苷酸將在很大程度上(若並非完全)丟失。在使用HPLC純化寡核苷酸(如此項技術中通常所實施)期間，某些對掌性受控寡核苷酸將在很大程度上(若並非完全)丟失。結果之一為，分析中測試不到立體無規寡核苷酸混合物之某些非對映異構體(某些對掌性受控寡核苷酸)。另一結果為，批次與批次之間因為不可避免的儀器及人為誤差，所以假設「純」的立體無規寡核苷酸將具有不一致的組合物，其中組合物中之非對映異構體及其相對量及絕對量因批次而不同。本發明中所提供之對掌性受控寡核苷酸及對掌性受控寡核苷酸組合物解決可該等問題，如以對掌性受控方式以單一非對映異構體形式合成對掌性受控寡核苷酸，且對掌性受控寡核苷酸組合物包含預定含量之一或多個個別寡核苷酸類型。

化學及合成技術中之技術人員應瞭解，本發明之合成方法在所提供之寡核苷酸之各合成步驟期間提供一定程度之控制，使得寡核苷酸之各核苷酸單元可提前設計及/或選擇，從而在鍵聯磷處具有特定立體化學及/或在鍵聯磷處具有特定修飾、及/或特定鹼基、及/或特定糖。在一些實施例中，提前設計及/或選擇所提供之寡核苷酸，從而在核苷酸間鍵聯之鍵聯

磷處具有特定立體中心組合。

在一些實施例中，所提供的使用本發明方法製造之寡核苷酸經設計及/或確定具有特定的鍵聯磷修飾組合。在一些實施例中，所提供的使用本發明方法製造之寡核苷酸經設計及/或確定具有特定的鹼基組合。在一些實施例中，所提供的使用本發明方法製造之寡核苷酸經設計及/或確定具有特定的糖組合。在一些實施例中，所提供的使用本發明方法製造之寡核苷酸經設計及/或確定具有以上結構特徵中之一或多者的特定組合。

本發明方法展現高度對掌性控制。舉例而言，本發明方法有助於控制所提供寡核苷酸內每一單一鍵聯磷之立體化學組態。在一些實施例中，本發明方法提供一種寡核苷酸，其包含一或多個獨立地具有式I結構之經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，本發明方法提供一種寡核苷酸，其為米泊美生(mipomersen)單聚體。在一些實施例中，本發明方法提供一種寡核苷酸，其為組態*Rp*之米泊美生單聚體。在一些實施例中，本發明方法提供一種寡核苷酸，其為組態*Sp*之米泊美生單聚體。

在一些實施例中，本發明方法提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，亦即，含有預定含量之個別寡核苷酸類型的寡核苷酸組合物。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含一種寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含超過一種寡核苷酸類型。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物包含複數種寡核苷酸類型。本文中描述根據本發明製造之例示性對掌性受控寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，就鍵聯磷之組態而言，本發明方法提供對掌性純的米泊美生組合物。換言之，在一些實施例中，本發明方法提供米泊美生

之組合物，其中就鍵聯磷之組態而言，米泊美生以單一非對映異構體形式存在於組合物中。

在一些實施例中，就鍵聯磷之組態而言，本發明方法提供對掌性均一的米泊美生組合物。換言之，在一些實施例中，本發明方法提供米泊美生之組合物，其中就鍵聯磷之組態而言，所有核苷酸單元皆具有相同立體化學，例如所有核苷酸單元在鍵聯磷皆為*R*p組態或所有核苷酸單元在鍵聯磷皆為*S*p組態。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過50%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約55%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約60%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約65%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約70%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約75%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約80%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約85%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約90%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約91%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約92%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約93%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約94%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約95%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約96%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約97%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約98%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99%純。在一些實施例

中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99.5%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99.6%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99.7%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99.8%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過約99.9%純。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸超過至少約99%純。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物為經設計以包含單一寡核苷酸類型之組合物。在某些實施例中，該等組合物為約50%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約50%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約50%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約55%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約60%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約65%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約70%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約75%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約80%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約85%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約90%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約91%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約92%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約93%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約94%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約95%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約96%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約97%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約98%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約99%非對映異構性純。

在一些實施例中，該等組合物為約99.5%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約99.6%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約99.7%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約99.8%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為約99.9%非對映異構性純。在一些實施例中，該等組合物為至少約99%非對映異構性純。

本發明尤其認識到寡核苷酸之立體選擇性(而非立體無規或外消旋)製備之挑戰。本發明尤其提供用於立體選擇性製備包含多個(例如，超過5、6、7、8、9或10個)核苷酸間鍵聯之寡核苷酸、且尤其包含多個(例如，超過5、6、7、8、9或10個)對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸的方法及試劑。在一些實施例中，在立體無規或外消旋製備寡核苷酸時，以小於90:10、95:5、96:4、97:3或98:2之非對映立體選擇性形成至少一個對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於90:10、95:5、96:4、97:3或98:2之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於95:5之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於96:4之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於97:3之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於98:2之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，關於寡核苷酸之立體選擇性或對掌性受控製備，以大於99:1之非對映立體選擇性形成各對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，寡核苷酸中之對掌性核苷酸間鍵聯之非對映立體選

擇性可經由模型反應量測，例如在基本上相同或類似的條件下形成二聚體，其中二聚體具有與對掌性核苷酸間鍵聯相同的核苷酸間鍵聯，二聚體之5'-核苷與對掌性核苷酸間鍵聯5'端之核苷相同，且二聚體之3'-核苷與對掌性核苷酸間鍵聯3'端之核苷相同。

在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物為經設計以包含多個寡核苷酸類型之組合物。在一些實施例中，本發明方法允許產生對掌性受控寡核苷酸文庫，使得預先選好的量之任一或多種對掌性受控寡核苷酸類型可與任一或多種其他對掌性受控寡核苷酸類型混合，產生對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，預先選好的量之寡核苷酸類型為具有上述非對映異構純度中之任一者的組合物。

在一些實施例中，本發明提供用於製造對掌性受控寡核苷酸之方法，其包含以下步驟：

(1) 偶合；

(2) 封端；

(3) 修飾；

(4) 脫除阻隔基；及

(5) 重複步驟(1)至(4)，直至達成所要長度。

在描述所提供之方法時，「循環」一詞具有如一般技術者所理解之普通含義。在一些實施例中，步驟(1)至(4)一輪稱為一循環。

在一些實施例中，本發明提供用於製造對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其包含以下步驟：

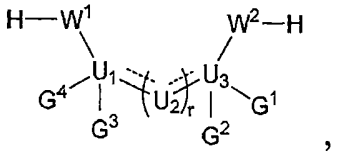
(a) 提供一定量之第一對掌性受控寡核苷酸；

(b) 視情況提供一定量之一或多種額外對掌性受控寡核苷酸。

在一些實施例中，第一對掌性受控寡核苷酸為如本文所述之寡核苷酸類型。在一些實施例中，一或多種額外對掌性受控寡核苷酸為如本文所述之一或多個寡核苷酸類型。

相關化學及合成技術中之技術人員將辨認出當使用本發明方法合成時，所提供之寡核苷酸之結構差異及立體化學組態之通用性及控制之程度。舉例而言，在第一循環完成之後，後一循環可使用針對彼後一循環個別地選擇的核苷酸單元執行，在一些實施例中，其包含不同於第一循環核鹼基及/或糖的核鹼基及/或糖。類似地，後一循環之偶合步驟中所用之對掌性助劑可不同於第一循環中所用之對掌性助劑，使得第二循環產生不同立體化學組態之磷鍵聯。在一些實施例中，新形成之核苷酸間鍵聯中之鍵聯磷的立體化學係藉由使用立體化學純胺基磷酸酯來控制。另外，後一循環之修飾步驟中所用之修飾試劑可不同於第一或前一循環中所用之修飾試劑。此迭代組裝方法之累積效應使得所提供之寡核苷酸之各組分可在結構上及組態上進行高度調整。此方法之另一優勢為，封端步驟使「n-1」種雜質之形成降到最低，該等雜質原本將使得所提供之寡核苷酸之分離極具挑戰，且尤其是長度較長之寡核苷酸。

在一些實施例中，用於製造對掌性受控寡核苷酸之方法的例示性循環示出於本發明中所描述之例示性流程中。在一些實施例中，用於製造對掌性受控寡核苷酸之方法的例示性循環示出於流程I中。在一些實施例中，● 表示固體載體，且視情況表示連接至固體載體之增長對掌性受控寡核苷酸的一部分。所例示之對掌性助劑具有式3-I之結構：

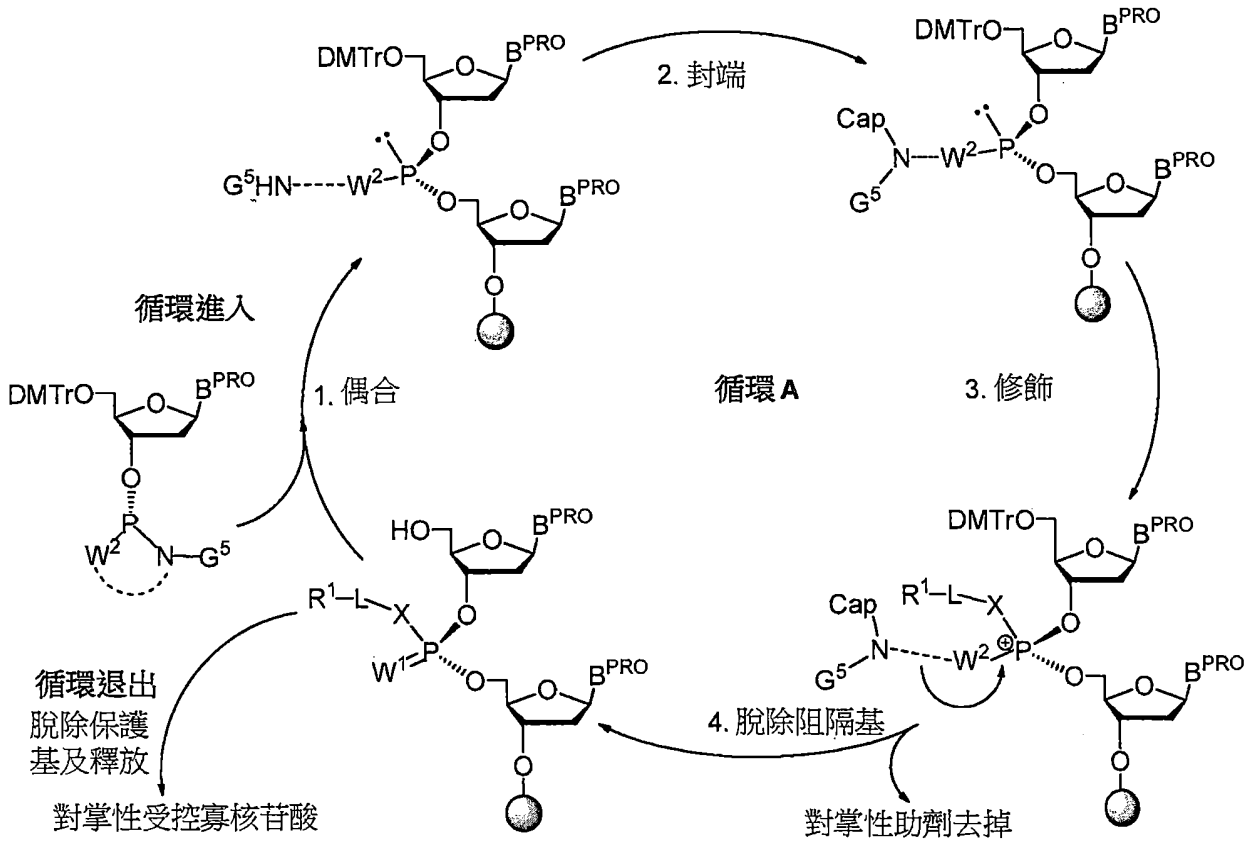


，

式3-I

其進一步描述於下文中。「端部(cap)」為藉由封端步驟引入氮原子之任何化學部分，且在一些實施例中，為胺基保護基。一般技術者瞭解，在第一循環中，開始時可以僅存在一個連接至固體載體之核苷，且可視情況在脫除阻隔基之前執行循環退出。如熟習此項技術者所瞭解，B^{PRO}為寡核苷酸合成中所用之經保護之鹼基。流程I之以上所描繪之循環的各步驟進一步描述於下文中。

流程I. 對掌性受控寡核苷酸之合成.



在固體載體上合成

在一些實施例中，在固相上執行所提供之寡核苷酸之合成。在一些實施例中，固體載體上所存在之反應基受保護。在一些實施例中，固體載體上所存在之反應基未受保護。在寡核苷酸合成期間，在若干合成循環中

用各種試劑處理固體載體，以達成用個別核苷酸單元逐步延長增長寡核苷酸鏈。如本文所用，在鏈末端直接連結至固體載體之核苷單元稱為「第一核苷」。第一核苷經由連接基團部分結合至固體載體，該連接基團部分亦即二價基團，在CPG、聚合物或其他固體載體中之任一者與核苷之間具有共價鍵。連接基團在用於組裝寡核苷酸鏈所執行之合成循環期間保持完整，且在鏈組裝之後裂解，自載體釋放出寡核苷酸。

用於固相核酸合成之固體載體包括以下各者中所述之載體：例如美國專利4,659,774、5,141,813、4,458,066；Caruthers之美國專利第4,415,732號、第4,458,066號、第4,500,707號、第4,668,777號、第4,973,679號及第第5,132,418號；Andrus等人之美國專利第5,047,524號、第5,262,530號；及Koster之美國專利第4,725,677號 (再頒佈為RE34,069)。在一些實施例中，固相為有機聚合物載體。在一些實施例中，固相為無機聚合物載體。在一些實施例中，有機聚合物載體為聚苯乙烯、胺甲基聚苯乙烯、聚乙二醇-聚苯乙烯接枝共聚物、聚丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、高度交聯聚合物(HCP)或其他合成聚合物、碳水化合物(諸如纖維素及澱粉)或其他聚合碳水化合物、或其他有機聚合物及任何共聚物、複合材料或以上無機或有機材料之組合。在一些實施例中，無機聚合物載體為二氧化矽、氧化鋁、受控聚玻璃(controlled polyglass；CPG，其為矽膠載體)，或胺丙基CPG。其他適用之固體載體包括含氟固體載體(參見例如WO/2005/070859)、長鏈烷基胺(LCAA)受控微孔玻璃(CPG)固體載體(參見例如S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder及G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 661-663；G. R. Gough, M. J. Bruden及P. T. Gilham, *Tetrahedron Lett.*,

1981, *22*, 4177-4180)。膜載體及聚合物膜(參見例如Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, 第21章第157-162頁, 1994, Roger Epton編及美國專利第4,923,901號)亦適用於合成核酸。形成之後，膜可以化學方式官能化以用於核酸合成。除使官能基連接至膜之外，在一些實施例中，亦使用連接至膜之連接基團或間隔基團以使膜與合成鏈之間的位阻降到最低。

其他適合之固體載體包括此項技術中通常已知適用於固相方法中之彼等固體載體，包括(例如)以PrimerTM 200載體、受控微孔玻璃(CPG)、草醯基受控微孔玻璃出售之玻璃(參見例如Alul等人, *Nucleic Acids Research*, **1991**, *19*, 1527)、胺基聚乙二醇衍生化載體TentaGel載體(參見例如Wright等人, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3373)及聚苯乙烯/二乙烯基苯之Poros-a共聚物。

表面活化聚合物已證明可用於在若干固體載體培養基上合成天然及經修飾之核酸及蛋白質。固體載體材料可為孔隙率適當均一、具有足夠的胺含量及足夠的可撓性以在不丟失完整性的情況下經受住任何附帶操控的任何聚合物。所選擇的適合材料之實例包括耐綸(nylon)、聚丙烯、聚酯、聚四氟乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯及硝化纖維。視研究者之設計而定，其他材料可充當固體載體。考慮到一些設計，舉例而言，可選擇包覆金屬，尤其是金或鉑(參見例如美國公開案第20010055761號)。在寡核苷酸合成之一個實施例中，舉例而言，將核苷錨定至經羥基或胺基殘基官能化之固體載體。或者，使固體載體衍生化，得到酸不穩定的三烷氧基三苯甲基，諸如三甲氧基三苯甲基(TMT)。不受理論束縛，吾人預期，三烷氧基三苯甲基保護基之存在將允許在DNA合成器上常用之條件下發生初始

去三苯甲基化。針對寡核苷酸物質於含氨水之溶液中之較快釋放，視情況將二羥乙酸酯連接基團引入載體上。

在一些實施例中，可替代地自5'至3'方向合成所提供之寡核苷酸。在一些實施例中，將核酸經由增長核酸之5'端連接至固體載體，從而呈遞其3'基團進行反應，亦即使用5'-核苷胺基磷酸酯或在酶促反應中(例如，使用核苷5'-三磷酸酯連接及聚合)。當考慮5'至3'合成時，本發明之迭代步驟保持不變(亦即關於對掌性磷之封端及修飾)。

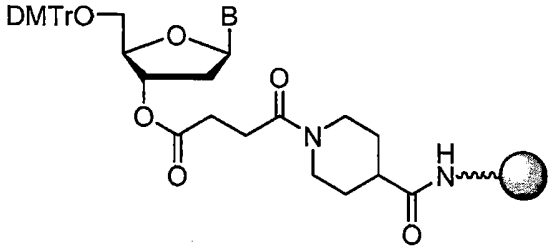
鍵聯部分

視情況使用鍵聯部分或連接基團將固體載體連接至包含游離親核部分之化合物。適合連接基團為已知的，諸如用以在固相合成技術中將固體載體連接至初始核苷分子之官能基(例如，羥基)的短分子。在一些實施例中，鍵聯部分為丁二醯胺酸連接基團或丁二酸酯連接基團(-CO-CH_2-CH_2-CO-)或草醯基連接基團(-CO-CO-)。在一些實施例中，鍵聯部分及核苷經由酯鍵鍵結在一起。在一些實施例中，鍵聯部分及核苷經由醯胺鍵鍵結在一起。在一些實施例中，鍵聯部分將核苷連接至另一核苷酸或核酸。適合連接基團揭示於例如*Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach*, Ekstein, F.編, IRL Press, N.Y., **1991**, 第1章；及Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis, Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28中。

使用連接基團部分將包含游離親核部分之化合物連接至另一核苷、核苷酸或核酸。在一些實施例中，鍵聯部分為磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，鍵聯部分為*H*-膦酸酯部分。在一些實施例中，鍵聯部分為如本文所述之經修飾之磷鍵聯。在一些實施例中，使用通用連接基團(UnyLinker)

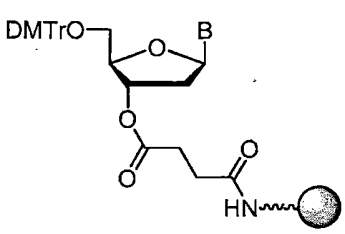
將寡核苷酸連接至固體載體(Ravikumar等人, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12* (3), 399-410)。在一些實施例中，使用其他通用連接基團(Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28)。在一些實施例中，使用各種正交連接基團(諸如二硫化物連接基團) (Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28)。

本發明尤其認識到，可選擇或設計與寡核苷酸合成中所採用的一組反應條件相容的連接基團。在一些實施例中，為避免寡核苷酸降解及避免脫硫，在脫除保護基之前選擇性移除輔助基團。在一些實施例中，可藉由F^-離子選擇性移除DPSE基團。在一些實施例中，本發明提供在DPSE脫除保護基條件下穩定的連接基團，該條件例如0.1 M TBAF於MeCN中、0.5 M HF-Et_3N於THF或MeCN中等。在一些實施例中，所提供之連接基團為SP連接基團。在一些實施例中，本發明證明，SP連接基團在DPSE脫除保護基條件下穩定，該條件例如0.1 M TBAF於MeCN中、0.5 M HF-Et_3N於THF或MeCN中等；其在例如無水鹼性條件下亦穩定，該等條件諸如om1M DBU於MeCN中。

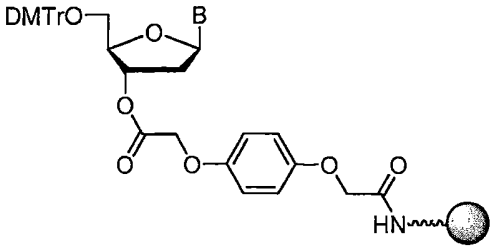


丁二醯基-哌啶(SP)連接基團

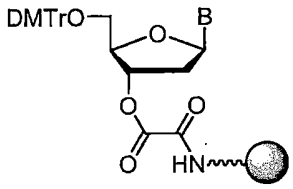
在一些實施例中，例示性連接基團為：



丁二醯基連接基團



Q連接基團



草醯基連接基團。

在一些實施例中，丁二醯基連接基團、Q連接基團或草醯基連接基團在使用F^-之一或多個DPSE脫除保護基條件下不穩定。

一般條件-用於合成之溶劑

所提供之寡核苷酸之合成一般係在非質子有機溶劑中執行。在一些實施例中，溶劑為腈溶劑，諸如乙腈。在一些實施例中，溶劑為鹼性胺溶劑，諸如吡啶。在一些實施例中，溶劑為醚溶劑，諸如四氫呋喃。在一些實施例中，溶劑為鹵化烴，諸如二氯甲烷。在一些實施例中，使用溶劑混合物。在某些實施例中，溶劑為上述各類溶劑中之任何一或多者的混合物。

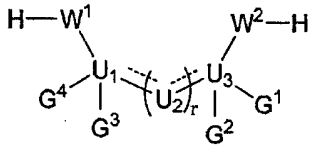
在一些實施例中，當非質子有機溶劑不為鹼性時，在反應步驟中存在鹼。在存在鹼之一些實施例中，鹼為胺鹼，諸如吡啶、喹啉或*N,N*-二甲基苯胺。例示性其他胺鹼包括吡咯啶、哌啶、*N*-甲基吡咯啶、吡啶、喹啉、*N,N*-二甲胺基吡啶(DMAP)或*N,N*-二甲基苯胺。

在一些實施例中，鹼不為胺鹼。

在一些實施例中，非質子有機溶劑無水。在一些實施例中，無水非質子有機溶劑為新蒸餾的。在一些實施例中，新蒸餾的無水非質子有機溶劑為鹼性胺溶劑，諸如吡啶。在一些實施例中，新蒸餾的無水非質子有機溶劑為醚溶劑，諸如四氫呋喃。在一些實施例中，新蒸餾的無水非質子有機溶劑為腈溶劑，諸如乙腈。

對掌性試劑/對掌性助劑

在一些實施例中，在製造對掌性受控寡核苷酸時使用對掌性試劑賦予立體選擇性。根據本發明方法，可使用熟習此項技術者及本文中亦稱為對掌性助劑的多種不同對掌性試劑。該等對掌性試劑之實例描述於本文及以上提及之Wada I、II及III中。在某些實施例中，對掌性試劑如由Wada I所述。在一些實施例中，根據本發明方法使用之對掌性試劑具有下式**3-I**：



式3-I

其中W^1及W^2為-O-、-S-或-NG^5-中之任一者，U_1及U_3為經由單鍵、雙鍵或參鍵鍵結至U_2 (若存在)或彼此鍵結(若r為0)之碳原子。U_2為-C-、-CG^8-、-CG^8G^8-、-NG^8-、-N-、-O-或-S-，其中r為0至5之整數且不超過二個雜原子相鄰。當U_2中之任一者為C時，必須在U_2之第二實例(其為C)之間或與U_1或U_3中之一者形成參鍵。類似地，當U_2中之任一者為CG^8時，在U_2之第二實例(其為-CG^8-或-N-)之間或與U_1或U_3中之一者形成雙鍵。

在一些實施例中，-$U_1G^3G^4$-$(U_2)_r$-$U_3G^1G^2$-為-CG^3G^4-CG^1G^2-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3= CG^1-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-C≡C-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3=CG^8-CG^1G^2-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3G^4-O-CG^1G^2-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3G^4-NG^8-CG^1G^2-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3G^4-N-CG^2-。在一些實施例中，-U_1-$(U_2)_r$-U_3-為-CG^3G^4-N=C G^8-CG^1G^2-。

如本文所定義，G^1、G^2、G^3、G^4、G^5及G^8獨立地為氫或選自烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜芳基及芳基之視情況經取代之基團；或G^1、G^2、G^3、G^4及G^5中之兩者為G^6 (一起形成至多約20個環原子之視情況經取代之飽和、部分不飽和或不飽和碳環或含雜原子環，其為單環或多環，且稠合或未稠合)。在一些實施例中，如此形成之環經側氧基、硫酮基、烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基部分取代。在一些實施例中，當藉由二個G^6一起形成之環經取代時，其係經龐大的足以在反應期間賦予立體選擇性的部分取代。

在一些實施例中，藉由二個G^6一起形成之環為視情況經取代之環戊基、吡咯基、環丙基、環己烯基、環戊烯基、四氫哌喃基或哌嗪基。在一些實施例中，藉由二個G^6一起形成之環為視情況經取代之環戊基、吡咯基、環丙基、環己烯基、環戊烯基、四氫哌喃基、吡咯啶基或哌嗪基。

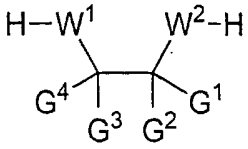
在一些實施例中，G^1為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，G^1為苯基。在一些實施例中，G^2為甲基或氫。在一些實施例中，G^1為視情況經取代之苯基且G^2為甲基。在一些實施例中，G^1為苯基且G^2為甲基。

在一些實施例中，r為0。

在一些實施例中，W^1為-NG^5-。在一些實施例中，G^3及G^4中之一者與G^5一起形成視情況經取代之吡咯啶基環。在一些實施例中，G^3及G^4中之一者與G^5一起形成吡咯啶基環。

在一些實施例中，W^2為-O-。

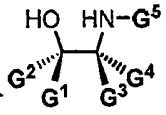
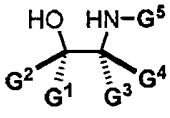
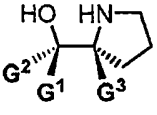
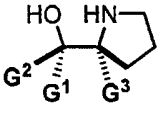
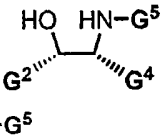
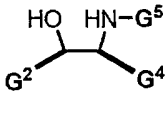
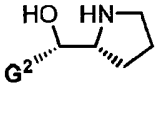
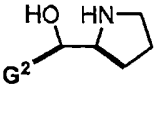
在一些實施例中，對掌性試劑為式3-AA化合物：



式3-AA

其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

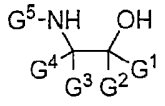
在式3AA之一些實施例中，W^1及W^2獨立地為-NG^5-、-O-或-S-；G^1、G^2、G^3、G^4及G^5獨立地為氫，或選自烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜芳基或芳基之視情況經取代之基團；或G^1、G^2、G^3、G^4及G^5中之兩者為G^6 (一起形成至多約20個環原子之視情況經取代之飽和、部分不飽和或不飽和碳環或含雜原子環，其為單環或多環、稠合或未稠合)，且G^1、G^2、G^3、G^4及G^5中不超過四者為G^6。類似於式3-I之化合物，G^1、G^2、G^3、G^4或G^5中之任一者視情況經側氧基、硫酮基、烷基、烯基、炔基、雜芳基或芳基部分取代。在一些實施例中，此類取代在製造對掌性受控寡核苷酸時誘導立體選擇性。

在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。

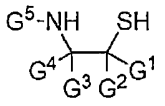
在一些實施例中，W^1為-NG^5，W^2為O，G^1及G^3各自獨立地為氫或選自C_{1-10}脂族基、雜環基、雜芳基及芳基之視情況經取代之基團，G^2為-$C(R)_2Si(R)_3$，且G^4及G^5一起形成至多約20個環原子之視情況經取代之飽

和、部分不飽和或不飽和的含雜原子環，其為單環或多環、稠合或未稠合。在一些實施例中，各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基之視情況經取代之基團。在一些實施例中，G^2為-$C(R)_2Si(R)_3$，其中-$C(R)_2$-為視情況經取代之-CH_2-，且-$Si(R)_3$之各R獨立地為選自C_{1-10}脂族基、雜環基、雜芳基及芳基之視情況經取代之基團。在一些實施例中，-$Si(R)_3$之至少一個R獨立地為視情況經取代之C_{1-10}烷基。在一些實施例中，-$Si(R)_3$之至少一個R獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，-$Si(R)_3$之一個R獨立地為視情況經取代之苯基，且另二個R各自獨立地為視情況經取代之C_{1-10}烷基。在一些實施例中，-$Si(R)_3$之一個R獨立地為視情況經取代之C_{1-10}烷基，且另二個R各自獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，G^2為視情況經取代之-$CH_2Si(Ph)(Me)_2$。在一些實施例中，G^2為視情況經取代之-$CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些實施例中，G^2為-$CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些實施例中，G^4及G^5一起形成含有一個氮原子(其與G^5連接)的視情況經取代之飽和5-6員環。在一些實施例中，G^4及G^5一起形成含有一個氮原子的視情況經取代之飽和5員環。在一些實施例中，G^1為氫。在一些實施例中，G^3為氫。在一些實施例中，G^1及G^3均為氫。

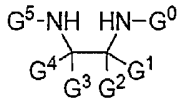
在一些實施例中，對掌性試劑具有下式中之一者：



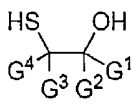
式3-AB



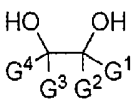
3-BB



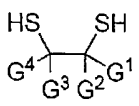
3-CC



3-DD



3-EE

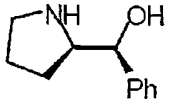


3-FF

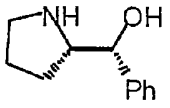
在一些實施例中，對掌性試劑為胺基醇。在一些實施例中，對掌性試劑為胺基硫醇。在一些實施例中，對掌性試劑為胺基苯酚。在一些實施例中，對掌性試劑為(*S*)-及(*R*)-2-甲胺基-1-苯乙醇、(1*R*, 2*S*)-麻黃素或

(1*R*, 2*S*)-2-甲胺基-1,2-二苯基乙醇。

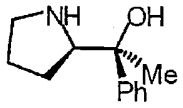
在本發明之一些實施例中，對掌性試劑為下式之一的化合物：



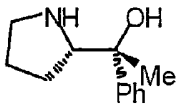
式O



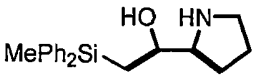
式P

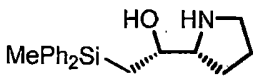


式Q



式R





DPSE

。

如本文中所說明，當用於製備對掌性核苷酸間鍵聯時，為獲得立體選擇性，一般採用立體化學純對掌性試劑。本發明尤其提供立體化學純對掌性試劑，包括具有所述結構之彼等試劑。

對掌性試劑(例如由式Q表示之異構體或其立體異構體式R)之選擇允許特異性控制鍵聯磷處之對掌性。因此，可在各合成循環中選擇*R*p或*S*p組態，從而控制對掌性受控寡核苷酸之整體三維結構。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸皆具有*R*p立體中心。在本發明之一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸皆具有*S*p立體中心。在本發明之一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸中之各鍵聯磷獨立地為*R*p或*S*p。在本發明之一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸中之各鍵聯磷獨立地為*R*p或*S*p，且至少一者為*R*p且至少一者為*S*p。在一些實施例中，選擇*R*p及*S*p中心以賦予對掌性受控寡核苷酸特定的三維上部構造。該等選擇之實例進一步詳細描述於本文中。

在一些實施例中，根據本發明使用之對掌性試劑係針對其在以上所描繪之循環中之特定步驟得以移除的能力來加以選擇。舉例而言，在一些實施例中，需要在鍵聯磷之修飾步驟期間移除對掌性試劑。在一些實施例中，需要在鍵聯磷之修飾步驟之前移除對掌性試劑。在一些實施例中，需

要在鍵聯磷之修飾步驟之後移除對掌性試劑。在一些實施例中，需要在第一偶合步驟發生之後但在第二偶合步驟發生之前移除對掌性試劑，使得在第二偶合(且其他後續偶合步驟同樣如此)期間，對掌性試劑不存在於增長寡核苷酸上。在一些實施例中，在「脫除阻隔基」反應期間移除對掌性試劑，該反應發生在鍵聯磷修飾之後，但在後續循環開始之前。例示性移除方法及試劑描述於本文中。

在一些實施例中，在執行修飾及/或脫除阻隔基步驟時達成對掌性助劑之移除，如流程I中所示。將對掌性助劑移除與諸如修飾及脫除阻隔基之其他轉換組合在一起可為有利的。一般技術者將瞭解，所保存之步驟/轉換可提高整體合成效率，例如就產率及產物純度而言，尤其針對較長寡核苷酸。在流程I中說明在修飾及/或脫除阻隔基期間移除對掌性助劑的一個實例。

在一些實施例中，根據本發明方法使用之對掌性試劑的特徵在於其可在某些條件下移除。舉例而言，在一些實施例中，對掌性試劑係針對其在酸性條件下得以移除的能力來加以選擇。在某些實施例中，對掌性試劑係針對其在弱酸性條件下得以移除的能力來加以選擇。在某些實施例中，對掌性試劑係針對其藉助於E1消除反應得以移除(例如，因為在酸性條件下在對掌性試劑上形成陽離子中間體，導致對掌性試劑自寡核苷酸裂解而發生移除)的能力來加以選擇。在一些實施例中，對掌性試劑之特徵在於，其具有公認能夠適應或促成E1消除反應的結構。相關技術中之技術人員應瞭解，哪些結構將設想為易於進行該等消除反應。

在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用親核試劑移除之能力來加以選擇。在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用胺親核試劑移除之能力

來加以選擇。在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用除胺以外之親核試劑移除的能力來加以選擇。

在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用鹼移除之能力來加以選擇。在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用胺移除之能力來加以選擇。在一些實施例中，對掌性試劑係針對其用除胺以外之鹼移除的能力來加以選擇。

額外的對掌性助劑及其用途可見於例如Wada I (JP4348077；WO2005/014609；WO2005/092909)、Wada II (WO2010/064146)、Wada III (WO2012/039448)、對掌性控制(WO2010/064146)等中。

活化

用第一活化試劑處理非對掌性*H*-膦酸酯部分，形成第一中間體。在一個實施例中，在縮合步驟期間，向反應混合物中添加第一活化試劑。第一活化試劑之使用視反應條件而定，諸如反應所用之溶劑。第一活化試劑之實例為光氣、氯甲酸三氯甲酯、雙(三氯甲基)碳酸酯(BTC)、乙二醯氯、Ph_3PCl_2、$(PhO)_3PCl_2$、*N*,*N*′-雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BopCl)、六氟磷酸1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯啶-1-基-1,3,2-二氮雜鏻(MNTP)或六氟磷酸3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-參(吡咯啶-1-基)鏻(PyNTP)。

非對掌性*H*-膦酸酯部分之實例為以上流程中所示之化合物。DBU表示1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。H^+DBU可為例如銨離子、烷基銨離子、雜芳香族亞銨離子或雜環亞銨離子，其中任一者為一級、二級、三級或四級銨離子；或單價金屬離子。

與對掌性試劑反應

在第一活化步驟之後，經活化之非對掌性*H*-膦酸酯部分與對掌性試劑反應，對掌性試劑由式(Z-I)或(Z-I')表示，形成式(Z-Va)、(Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb')之對掌性中間體。

立體特異性縮合步驟

用第二活化試劑及核苷處理式Z-Va ((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))之對掌性中間體，形成縮合中間體。核苷可在固體載體上。第二活化試劑之實例為4,5-二氰基咪唑(DCI)、4,5-二氯咪唑、三氟甲磺酸1-苯基咪唑鎓(PhIMT)、三氟甲磺酸苯并咪唑鎓(BIT)、苯并三唑、3-硝基-1,2,4-三唑(NT)、四唑、5-乙硫基四唑(ETT)、5-苯硫基四唑(BTT)、5-(4-硝基苯基)四唑、三氟甲磺酸*N*-氰基甲基吡咯啶鎓(CMPT)、三氟甲磺酸*N*-氰基甲基哌啶鎓、三氟甲磺酸*N*-氰基甲基二甲基銨。式Z-Va ((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))之對掌性中間體可分離為單體。通常，Z-Va ((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))之對掌性中間體不分離且在同一個鍋中與核苷或經修飾之核苷反應，得到縮合中間體對掌性亞磷酸酯化合物。在其他實施例中，當經由固相合成執行該方法時，自副產物、雜質及/或試劑中過濾出包含該化合物之固體載體。

封端步驟

若最終核酸大於二聚體，則未反應的-OH部分用阻隔基封端且化合物中之對掌性助劑亦可用阻隔基封端，形成封端縮合中間體。若最終核酸為二聚體，則封端步驟為不必要的。

修飾步驟

藉由與親電試劑反應來修飾化合物。可對封端縮合中間體執行修飾步驟。在一些實施例中，使用硫親電試劑、硒親電試劑或硼酸化劑執行修

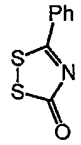
飾步驟。修飾步驟之實例為氧化及硫化步驟。

在該方法之一些實施例中，硫親電試劑為具有下式中之一者的化合物：

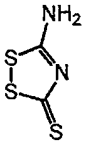
S_8 (式Z-B)、Z^{z1}-S-S-Z^{z2}或Z^{z1}-S-V^z-Z^{z2}；

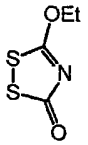
其中Z^{z1}及Z^{z2}獨立地為烷基、胺基烷基、環烷基、雜環、環烷基烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、醯基、醯胺、醯亞胺或硫羰基，或Z^{z1}及Z^{z2}一起形成可經取代或未經取代之3至8員脂環族或雜環；V^z為SO_2、O或NR^f；且R^f為氫、烷基、烯基、炔基或芳基。

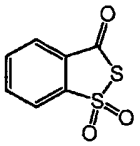
在該方法之一些實施例中，硫親電試劑為下式Z-A、Z-B、Z-C、Z-D、Z-E或Z-F之化合物：

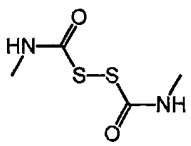

式Z-A

式Z-B


式Z-C


式Z-D


式Z-E


式Z-F

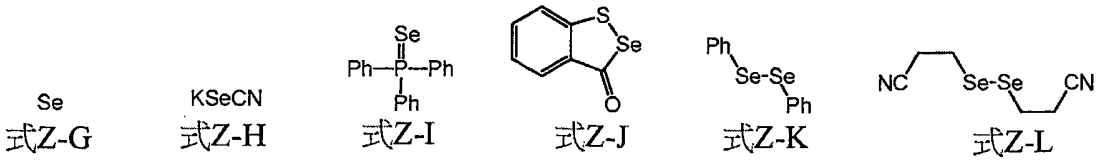
在一些實施例中，硫化試劑為3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮。

在一些實施例中，硒親電試劑為具有下式中之一者的化合物：

Se (式Z-G)、Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}或Z^{z3}-Se-V^z-Z^{z4}；

其中Z^{z3}及Z^{z4}獨立地為烷基、胺基烷基、環烷基、雜環、環烷基烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、醯基、醯胺、醯亞胺或硫羰基，或Z^{z3}及Z^{z4}一起形成可經取代或未經取代之3至8員脂環族或雜環；V^z為SO_2、S、O或NR^f；且R^f為氫、烷基、烯基、炔基或芳基。

在一些實施例中，硒親電試劑為式Z-G、Z-H、Z-I、Z-J、Z-K或Z-L之化合物。



式Z-G　式Z-H　式Z-I　式Z-J　式Z-K　式Z-L

在一些實施例中，硼化劑為硼烷-*N,N*-二異丙基乙胺(BH_3 DIPEA)、硼烷-吡啶(BH_3 Py)、硼烷-2-氯吡啶(BH_3 CPy)、硼烷-苯胺(BH_3 An)、硼烷-四氫呋喃(BH_3 THF)或硼烷-二甲基硫醚(BH_3 Me_2S)。

在一些實施例中，在修飾步驟之後，對掌性助劑基團離開增長寡核苷酸鏈。在一些實施例中，在修飾步驟之後，對掌性助劑基團保持連接至核苷酸間磷原子。

在該方法之一些實施例中，修飾步驟為氧化步驟。在該方法之一些實施例中，修飾步驟為使用如本申請案中上文所述之類似條件的氧化步驟。在一些實施例中，氧化步驟如例如JP 2010-265304 A及WO2010/064146中所揭示。

鏈延長循環及脫除保護基步驟

使封端縮合中間體脫除阻隔基以移除增長核酸鏈5'端的阻隔基，得到一化合物。視情況使化合物再進入鏈延長循環，形成縮合中間體、封端縮合中間體、經修飾之封端縮合中間體及5'脫除保護基之經修飾之封端中間體。在至少一輪鏈延長循環之後，藉由移除對掌性助劑配位體及其他保護基(例如核鹼基、經修飾之核鹼基、糖及經修飾之糖保護基)，使5'脫除保護基之經修飾之封端中間體進一步脫除阻隔基，得到核酸。在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為來自如本文所述之前述鏈延長循環的中間體。在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為自另一已知核酸合成方法獲得之中間體。在使用固體載體之實施例中，磷原子經修飾之核酸隨後自固體載體裂解。在某些實施例中，出於純化目的，核酸保持連接在固體載

體上，且隨後在純化之後自固體載體裂解。

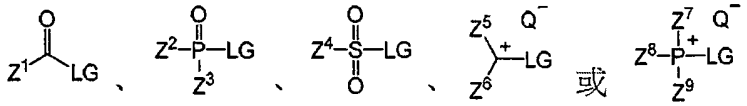
在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為自另一已知核酸合成方法獲得之中間體。在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為自如本申請案中所述之另一已知核酸合成方法獲得之中間體。在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為自另一已知核酸合成方法獲得之中間體，該方法包含一或多個在流程I中所示之循環。在其他實施例中，包含5'-OH部分之核苷為自另一已知核酸合成方法獲得之中間體，該方法包含一或多個在流程I-b、I-c或I-d中所示之循環。

在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸合成方法，其使用穩定且可在市面上購得的物質作為起始物質。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸合成方法，其使用非對掌性起始物質來製造立體受控、磷原子經修飾之寡核苷酸衍生物。

在一些實施例中，本發明方法不會引起在脫除保護基步驟下降解。此外，該方法不需要特定封端劑來產生磷原子經修飾之寡核苷酸衍生物。

縮合試劑

根據本發明方法適用之縮合試劑(C_R)具有以下通式中之任一者：



C_R1 C_R2 C_R3 C_R4 C_R5

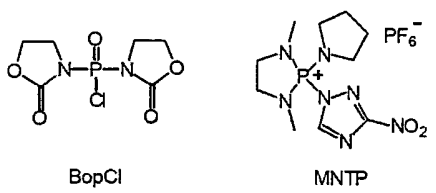
其中Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8及Z^9獨立地為選自烷基、胺基烷基、環烷基、雜環、環烷基烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基或雜芳氧基的視情況經取代之基團，或其中Z^2及Z^3、Z^5及Z^6、Z^7及Z^8、Z^8及Z^9、Z^9及Z^7、或Z^7及Z^8及Z^9中之任一者一起形成3至20員脂環族或雜環；Q^-為抗衡陰離子；且LG為離去基。

在一些實施例中，縮合試劑C_R之抗衡離子為Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-或SbF_6^-，其中Tf為CF_3SO_2。在一些實施例中，縮合試劑C_R之離去基為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-羥基苯并三唑。

根據本發明方法使用之縮合試劑之實例包括(但不限於)：五氟苯甲醯氯、羰基二咪唑(CDI)、1-均三甲苯磺醯基-3-硝基三唑(MSNT)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI-HCl)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鏻(PyBOP)、*N,N'*-雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BopCl)、六氟磷酸2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎓(HATU)及六氟磷酸*O*-苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲鎓(HBTU)、DIPCDI；*N,N'*-雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯溴(BopBr)、六氟磷酸1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯啶-1-基-1,3,2-二氮雜鏻(MNTP)、六氟磷酸3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-參(吡咯啶-1-基)鏻(PyNTP)、六氟磷酸溴三吡咯啶鏻(PyBrOP)；四氟硼酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓(TBTU)；及六氟磷酸四甲基氟甲脒鎓(TFFH)。在某些實施例中，縮合試劑C_R之抗衡離子為Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-或SbF_6^-，其中Tf為CF_3SO_2。

在一些實施例中，縮合試劑為1-(2,4,6-三異丙基苯磺醯基)-5-(吡啶-2-基)四唑化物、特戊醯氯、六氟磷酸溴參吡咯啶鏻、*N,N'*-雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BopCl)或2-氯-5,5-二甲基-2-側氧基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷。在一些實施例中，縮合試劑為*N,N'*-雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BopCl)。在一些實施例中，縮合試劑係選自WO/2006/066260中所述之彼等縮合試劑。

在一些實施例中，縮合試劑為六氟磷酸1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯啶-1-基-1,3,2-二氮雜鏻(MNTP)或六氟磷酸3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-參(吡咯啶-1-基)鏻(PyNTP)：



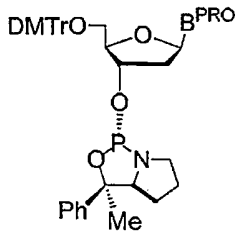
。

核苷偶合搭配物之鹼基及糖之選擇

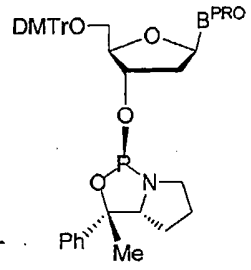
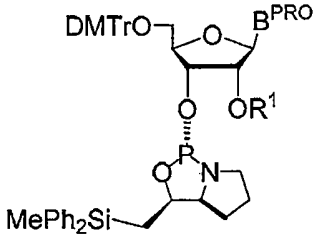
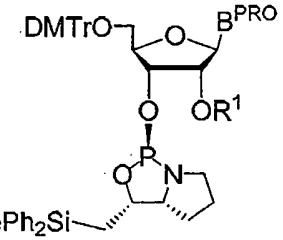
如本文所述，根據本發明方法使用之核苷偶合搭配物可彼此相同或可彼此不同。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸之合成中所用的核苷偶合搭配物具有彼此相同的結構及/或立體化學組態。在一些實施例中，適用於合成所提供之寡核苷酸的各核苷偶合搭配物與寡核苷酸之某些其他核苷偶合搭配物並不具有相同結構及/或立體化學組態。根據本發明方法使用之例示性核鹼基及糖描述於本文中。相關化學及合成技術中之技術人員將認識到，涵蓋本文中所述之核鹼基及糖之任何組合用於根據本發明方法使用。

偶合步驟

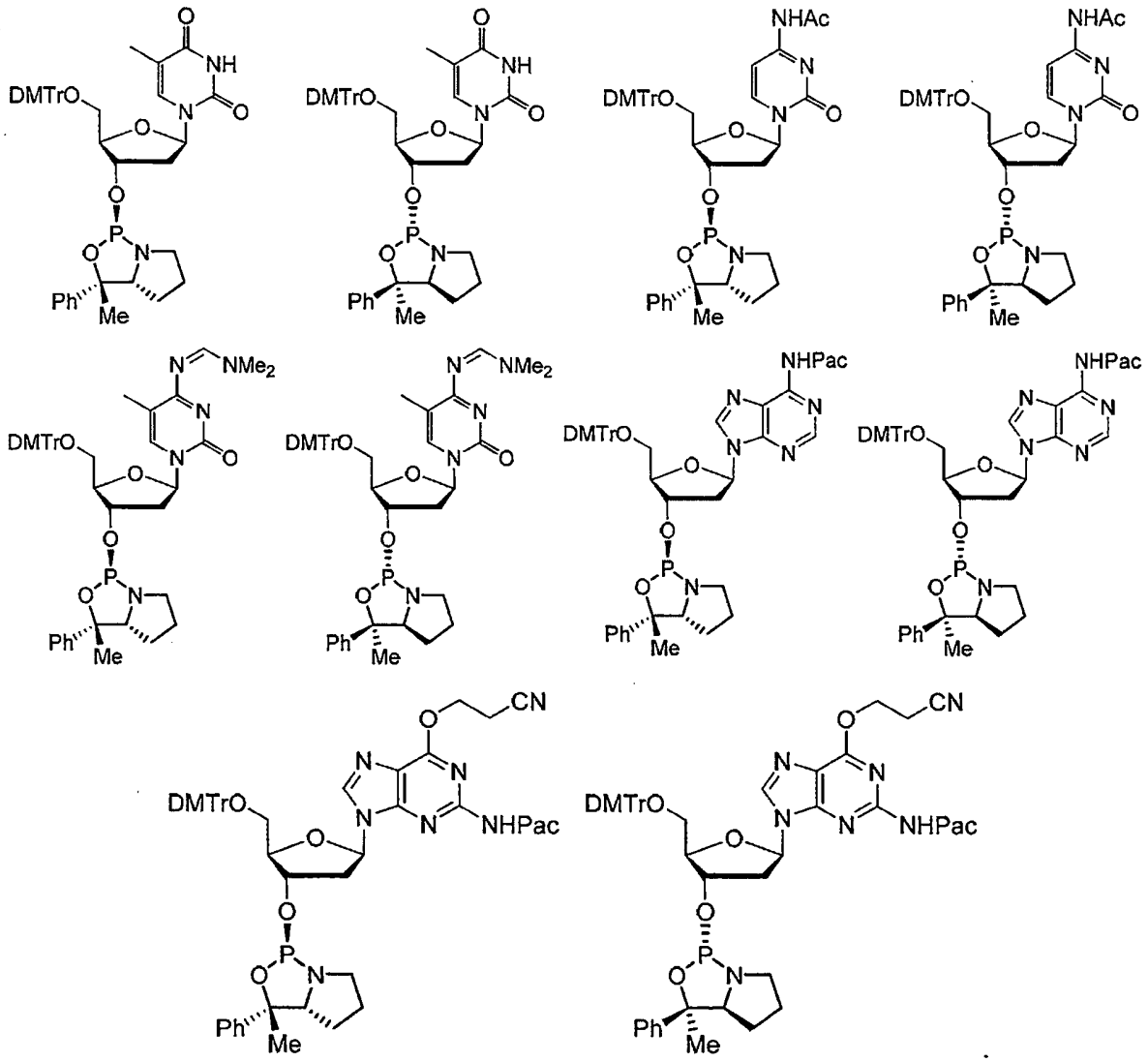
根據本發明使用之例示性偶合程序及對掌性試劑及縮合試劑尤其概述於Wada I (JP4348077；WO2005/014609；WO2005/092909)、Wada II (WO2010/064146)、Wada III (WO2012/039448)及對掌性控制(WO2010/064146)中。根據本發明使用之對掌性核苷偶合搭配物在本文中亦稱作「Wada胺基酸酯」。在一些實施例中，偶合搭配物具有



之結構，其中B^{PRO}為經保護之核鹼基。在一些實施例中，

偶合搭配物具有  之結構，其中B^{PRO}為經保護之核鹼基。在一些實施例中，偶合搭配物具有  之結構，其中B^{PRO}為經保護之核鹼基，且R^1如本文所定義及描述。在一些實施例中，偶合搭配物具有  之結構，其中B^{PRO}為經保護之核鹼基，且R^1如本文所定義及描述。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^1為Me。

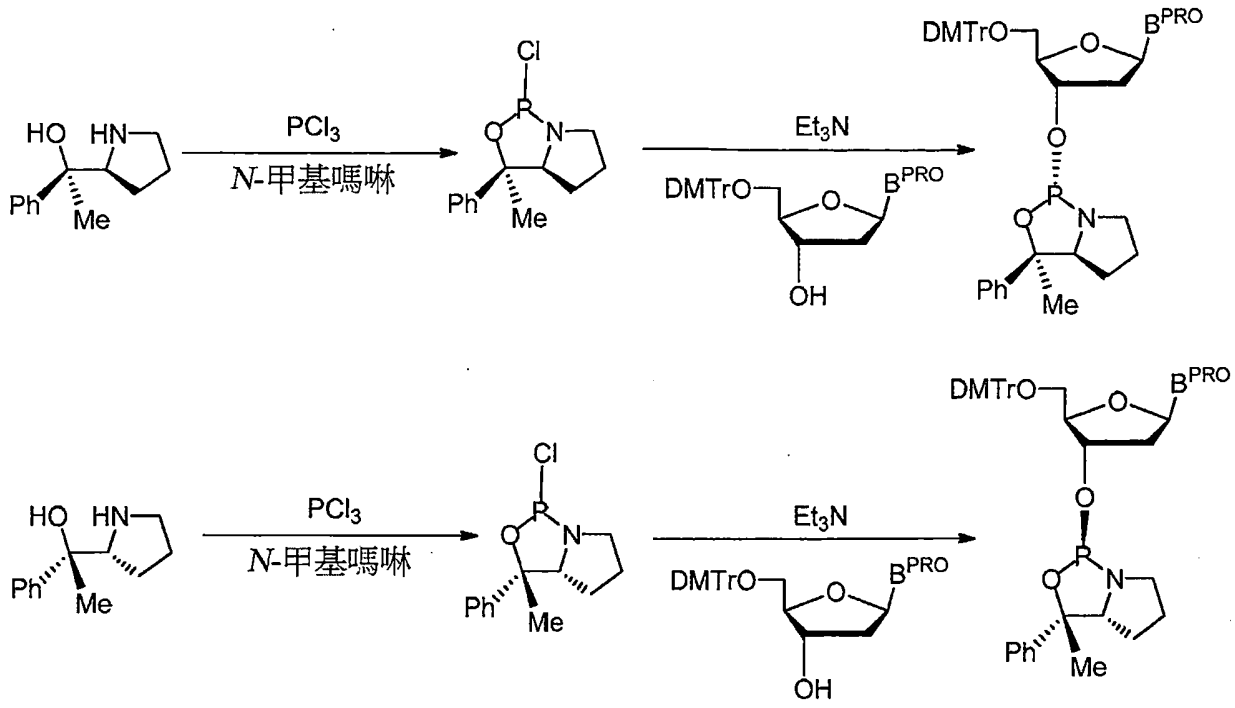
作為偶合搭配物之例示性對掌性胺基磷酸酯描繪如下：



額外實例描述於對掌性控制(WO2010/064146)中。

用於合成偶合搭配物之方法之一描繪於以下流程II中。

流程II. 偶合搭配物之例示性合成.



在一些實施例中，偶合步驟包含寡核苷酸之核苷酸單元之游離羥基與核苷偶合搭配物在適合實現偶合之條件下反應。在一些實施例中，偶合步驟係在脫除阻隔基步驟之前。舉例而言，在一些實施例中，阻隔(亦即，保護)增長寡核苷酸之5'羥基且為了隨後與核苷偶合搭配物反應，必須脫除阻隔基。

在增長寡核苷酸之適當羥基已脫除阻隔基之後，對載體進行洗滌及乾燥，準備好用於傳遞包含對掌性試劑之溶液及包含活化劑之溶液。在一些實施例中，對掌性試劑及活化劑同時傳遞。在一些實施例中，共同傳遞包含於諸如腈溶劑(例如，乙腈)之極性非質子溶劑中傳遞含一定量對掌性試劑之溶液(例如，胺基磷酸酯溶液)及含一定量活化劑之溶液(例如，CMPT溶液)。

在一些實施例中，偶合步驟提供粗產物組合物，其中對掌性亞磷酸酯產物以>95%之非對映異構過量存在。在一些實施例中，對掌性亞磷酸酯產物以>96%之非對映異構過量存在。在一些實施例中，對掌性亞磷酸

酯產物以>97%之非對映異構過量存在。在一些實施例中，對掌性亞磷酸酯產物以>98%之非對映異構過量存在。在一些實施例中，對掌性亞磷酸酯產物以>99%之非對映異構過量存在。

封端步驟：

所提供之用於製造對掌性受控寡核苷酸之方法包含封端步驟。在一些實施例中，封端步驟為單一步驟。在一些實施例中，封端步驟為二個步驟。在一些實施例中，封端步驟為超過二個步驟。

在一些實施例中，封端步驟包含使對掌性助劑之游離胺封端及使任何殘餘未反應的5'羥基封端的步驟。在一些實施例中，對掌性助劑之游離胺及未反應的5'羥基用相同封端基團封端。在一些實施例中，對掌性助劑之游離胺及未反應的5'羥基用不同封端基團封端。在某些實施例中，用不同封端基團封端允許在寡核苷酸合成期間選擇性移除一個封端基團，優先於另一個。在一些實施例中，二個基團之封端同時發生。在一些實施例中，二個基團之封端反覆發生。

在某些實施例中，封端反覆發生且包含第一步使游離胺封端，繼之以第二步使游離的5'羥基封端，其中游離胺及5'羥基均用相同封端基團封端。舉例而言，在一些實施例中，使用酸酐(例如，苯氧基乙酸酐，亦即Pac_2O)使對掌性助劑之游離胺封端，隨後用相同酸酐使5'羥基封端。在某些實施例中，用相同酸酐使5'羥基封端發生在不同條件下(例如，在一或多種額外試劑存在下)。在一些實施例中，5'羥基之封端發生在含胺鹼之醚類溶劑(例如，含NMI (N-甲基咪唑)之THF)存在下。片語「封端基團」在本文中可與片語「保護基」及「阻隔基」互換地使用。

在一些實施例中，胺封端基團之特徵在於，其有效地使胺封端，因

此其防止中間體亞磷酸酯物質重組及/或分解。在一些實施例中，封端基團係針對其保護對掌性助劑之胺從而防止核苷酸間鍵聯磷分子內裂解的能力來加以選擇。

在一些實施例中，5'羥基封端基團之特徵在於，其可有效地使羥基封端，因此其防止「短體)」(例如「n-m」，m及n為整數且m<n；n為所靶向之寡核苷酸中之鹼基的數目)雜質之出現，該等雜質係由未能在第一循環中反應但隨後在一或多個後續循環中反應的寡核苷酸鏈之反應產生。該等短體、尤其「n-1」之存在對粗寡核苷酸之純度具有不利影響且使得寡核苷酸之最終純化繁瑣且通常低產。

在一些實施例中，基於在特定條件下促進特定類型之反應的趨勢選擇特定端基。舉例而言，在一些實施例中，封端基團係針對其促進E1消除反應之能力來加以選擇，該反應自增長寡核苷酸裂解端基及/或助劑。在一些實施例中，封端基團係針對其促進E2消除反應之能力來加以選擇，該反應自增長寡核苷酸裂解端基及/或助劑。在一些實施例中，封端基團係針對其促進β-消除反應之能力來加以選擇，該反應自增長寡核苷酸裂解端基及/或助劑。

修飾步驟：

如本文所用之片語「修飾步驟(modifying step)」、「修飾步驟(modification step)」及「P修飾步驟(P-modification step)」可互換使用且一般指任何一或多個用於安裝經修飾之核苷酸間鍵聯的步驟。在一些實施例中，經修飾之核苷酸間鍵聯具有式I結構。本發明之P修飾步驟發生在所提供之寡核苷酸之組裝期間而非在所提供之寡核苷酸之組裝完成之後。因此，所提供寡核苷酸之各核苷酸單元可個別地在安裝核苷酸單元之循環

期間在鍵聯磷處加以修飾。

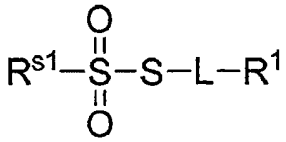
在一些實施例中，適合P修飾試劑為硫親電試劑、硒親電試劑、氧親電試劑、硼化試劑或疊氮試劑。

舉例而言，在一些實施例中，硒試劑為元素硒、硒鹽或經取代之二硒化物。在一些實施例中，氧親電試劑為元素氧、過氧化物或經取代之過氧化物。在一些實施例中，硼化試劑為硼烷-胺(例如，*N,N*-二異丙基乙胺(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-醚試劑(例如，硼烷-四氫呋喃(BH_3·THF))、硼烷-二烷基硫化物試劑(例如，BH_3·Me_2S)、苯胺-氰基硼烷或三苯基膦-烷氧羰基硼烷。在一些實施例中，疊氮試劑包含能夠進行後續還原以提供胺基的疊氮基。

在一些實施例中，P修飾試劑為如本文所述之硫化試劑。在一些實施例中，修飾步驟包含使磷硫化以得到硫代磷酸酯鍵聯或硫代磷酸三酯鍵聯。在一些實施例中，修飾步驟提供具有式I之核苷酸間鍵聯的寡核苷酸。

在一些實施例中，本發明提供硫化試劑，及其製造方法及用途。

在一些實施例中，該等硫化試劑為硫代磺酸酯試劑。在一些實施例中，硫代磺酸酯試劑具有式**S-I**之結構：



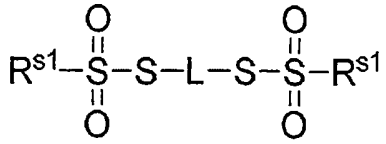
S-I

其中：

R^{s1}為R；且

R、L及R^1各自獨立地如上文及此處所定義及所描述。

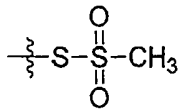
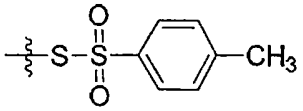
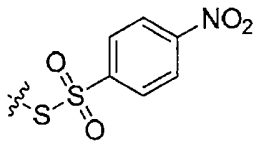
在一些實施例中，硫化試劑為雙(硫代磺酸酯)試劑。在一些實施例中，雙(硫代磺酸酯)試劑具有式**S-II**之結構：

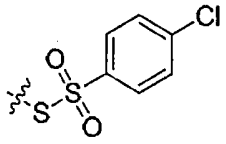
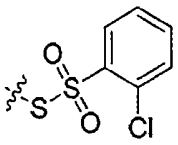
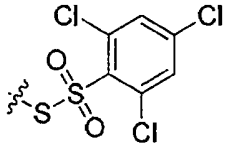
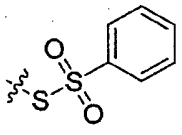
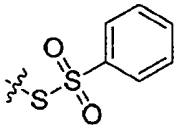
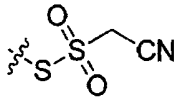
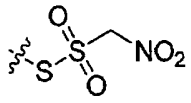
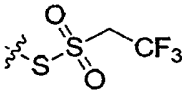
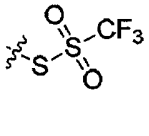
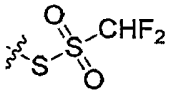
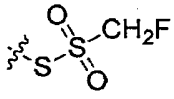


S-II

其中R^{s1}及L各自獨立地如上文及此處所定義及所描述。

如上文一般所定義，R^{s1}為R，其中R如上文及此處所定義及所描述。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之脂族基、芳基、雜環基或雜芳基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之烷基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之烷基。在一些實施例中，R^{s1}為甲基。在一些實施例中，R^{s1}為氰基甲基。在一些實施例中，R^{s1}為硝基甲基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^{s1}為苯基。在一些實施例中，R^{s1}為對硝基苯基。在一些實施例中，R^{s1}為對甲基苯基。在一些實施例中，R^{s1}為對氯苯基。在一些實施例中，R^{s1}為鄰氯苯基。在一些實施例中，R^{s1}為2,4,6-三氯苯基。在一些實施例中，R^{s1}為五氟苯基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，R^{s1}為視情況經取代之雜芳基。

在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (MTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (TTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (NO_2PheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為

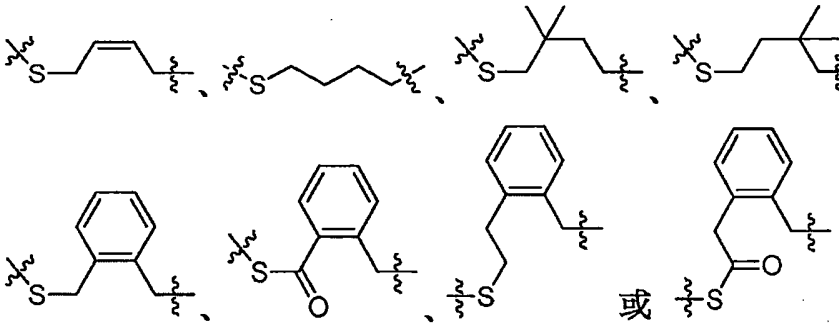

(p-ClPheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (o-ClPheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (2,4,6-TriClPheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (PheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (PFPheTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-CNMTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-NO_2MTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-CF_3MTS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-CF_3TS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-CHF_2TS)。在一些實施例中，R^{s1}-$S(O)_2S$-為  (a-CH_2FTS)。

在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烷基。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烯基。在一些實施例中，L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}為視情況經取代之C_1-C_6伸烷基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經視情況經取代之C_1-C_6伸烯基、伸芳基或伸雜芳基置換。在一些實施例中，R^{L3}為視情況經取代之-S-(C_1-C_6伸烯基)-、-S-(C_1-C_6伸烷基)-、-S-(C_1-C_6伸烷基)-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-

、-S-CO-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-或-S-CO-(C_1-C_6伸烷基)-伸芳基-(C_1-C_6伸烷基)-。在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中L為-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，且硫原子連接至R^1。

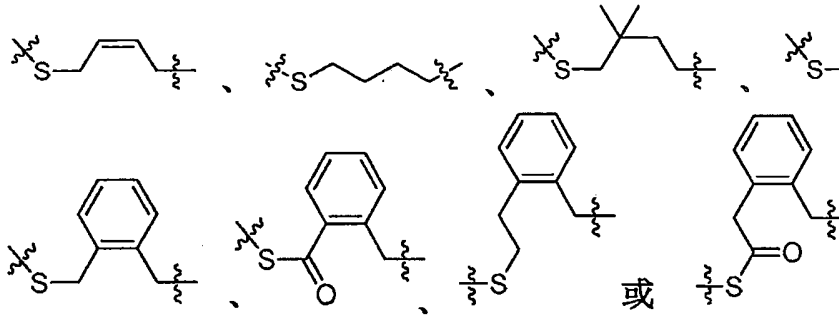
在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中L為伸烷基、伸烯基、伸芳基或伸雜芳基。

在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中L為

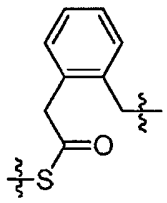


或

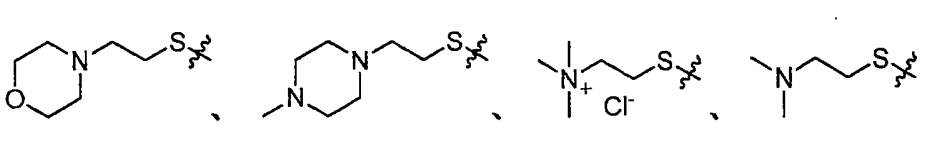
。在一些實施例中，L為



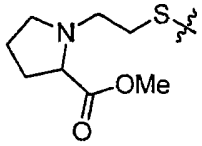
或



，其中硫原子連接至R^1。在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中R^1為

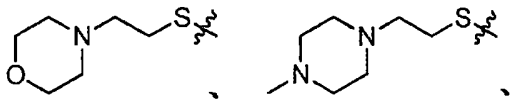


或

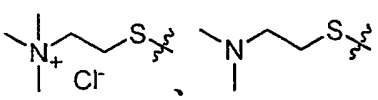


。

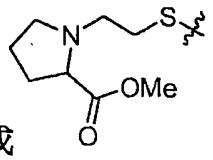
在一些實施例中，R^1為



、

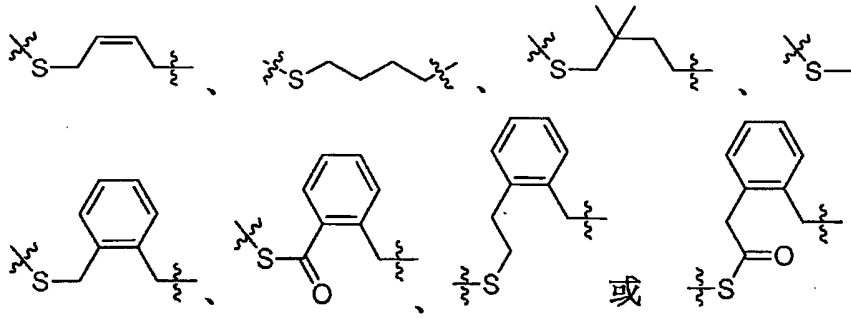


或

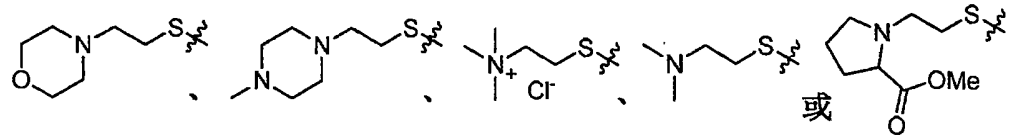


，其中硫原子連接至L。在一些實

施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中L為



，其中硫原子連接至R^1；且R^1為

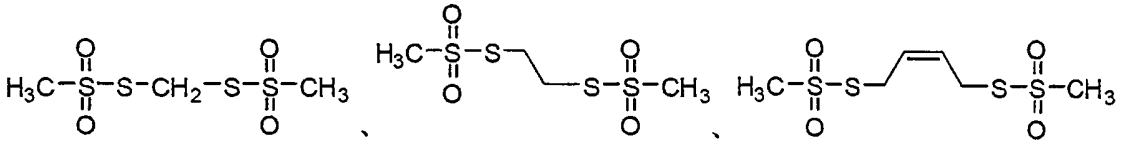


，其中硫原子連接至L。

在一些實施例中，硫化試劑具有**S-I**或**S-II**之結構，其中R^1為-S-R^{L2}，其中R^{L2}如上文及此處所定義及所描述。在一些實施例中，R^{L2}為選自-S-(C_1-C_6伸烷基)-雜環基、-S-(C_1-C_6伸烯基)-雜環基、-S-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R')_2$、-S-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R')_3$的視情況經取代之基團，其中各R'如上文所定義及此處所描述。

在一些實施例中，-L-R^1為-R^{L3}-S-S-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。在一些實施例中，-L-R^1為-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}，其中各變數獨立地如上文所定義及此處所描述。

例示性式**S-II**之雙(硫代磺酸酯)試劑描繪如下：



。

在一些實施例中，硫化試劑為具有下式中之一者的化合物：

S_8、R^{s2}-S-S-R^{s3}或R^{s2}-S-X^s-R^{s3}，

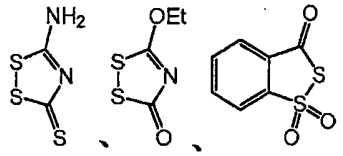
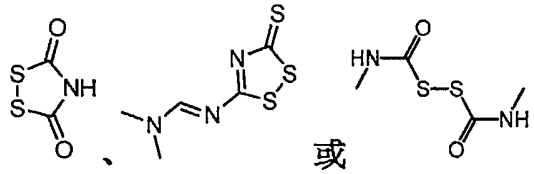
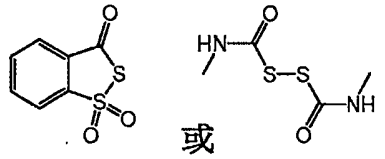
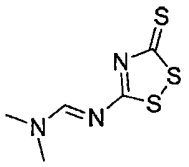
其中：

R^{s2}及R^{s3}各自獨立地為選自脂族基、胺基烷基、碳環基、雜環基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、醯基、醯胺、醯亞胺或硫羰基的視情況經取代之基團；或

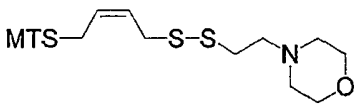
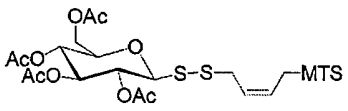
R^{s2}及R^{s3}與其所鍵結之原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環；

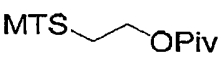
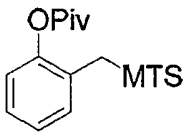
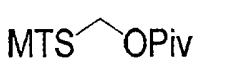
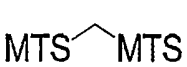
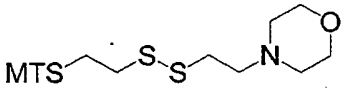
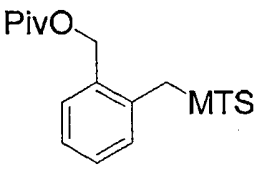
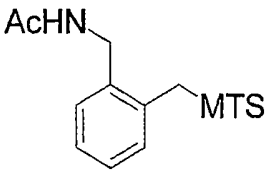
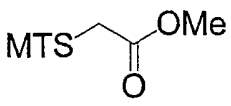
X^s為$-S(O)_2-$、-O-或-N(R')-；且

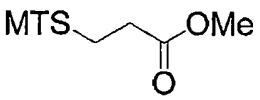
R'如上文及此處所定義及所描述。

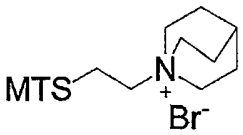
在一些實施例中，硫化試劑為S_8、  、  或  。在一些實施例中，硫化試劑為S_8、  。

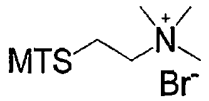
例示性硫化試劑描繪如下：

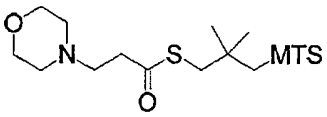



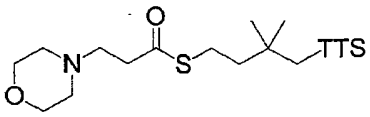









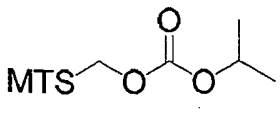

MTS
OMe
O

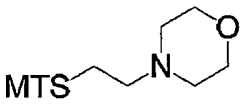

MTS
N
+
Br-

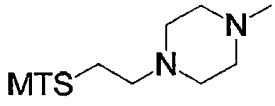

MTS
N
+
Br-

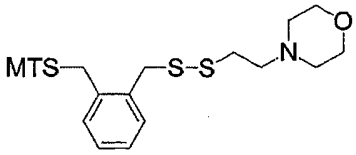

O
N
S
MTS
O

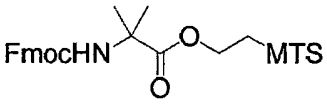

O
N
S
TTS
O

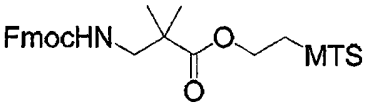

MTS
O
O
O

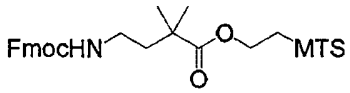

MTS
N
O

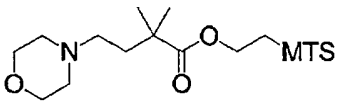

MTS
N
N

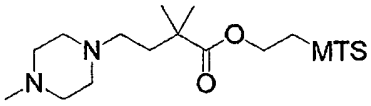

MTS
S-S
N
O

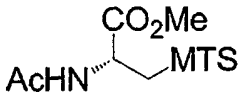

FmocHN
O
MTS
O

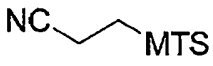

FmocHN
O
MTS
O

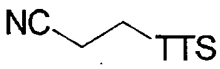

FmocHN
O
MTS
O


N
O
MTS
O

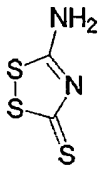

N
N
O
MTS
O

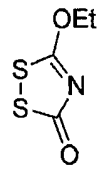

CO2Me
AcHN
MTS

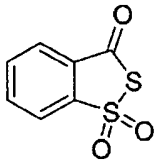

NC
MTS

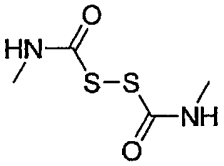

NC
TTS

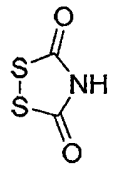
S_8

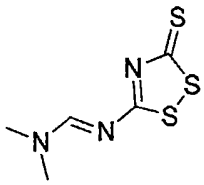

NH2
S
N
S
S

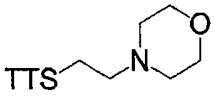

OEt
S
N
S
O

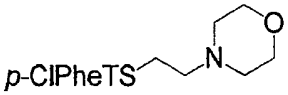

O
S
S
O
O

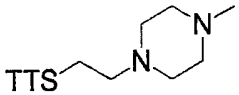

HN
O
S-S
NH
O

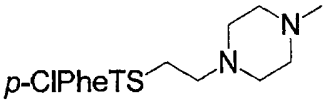

O
S
NH
S
O

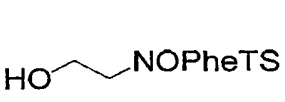

S
N
S
S
N
N

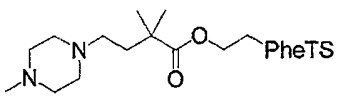

TTS
N
O

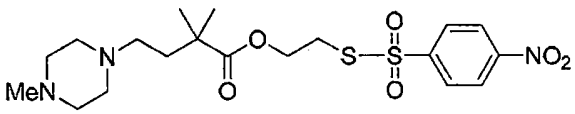

p-ClPheTS
N
O

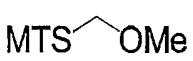

TTS
N
N

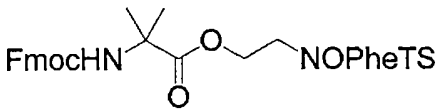

p-ClPheTS
N
N

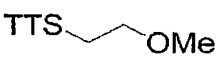

HO
NOPheTS

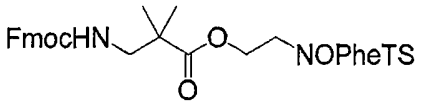

N
N
O
O
PheTS

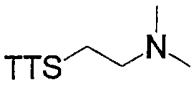

MeN
N
O
O
S
O
O
NO2

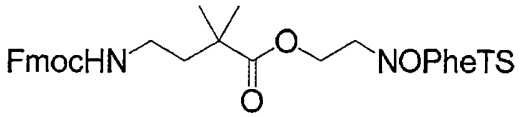

MTS
OMe

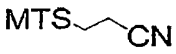

FmocHN
O
O
NOPheTS
O

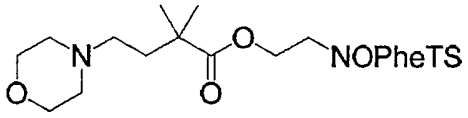

TTS
OMe





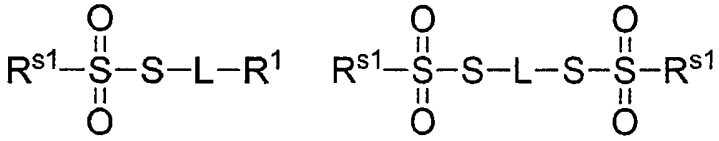






POS

在一些實施例中，所提供之硫化試劑用於修飾H-膦酸酯。舉例而言，在一些實施例中，使用例如Wada I或Wada II之方法合成H-膦酸酯寡核苷酸，且使用式**S-I**或**S-II**之硫化試劑修飾：

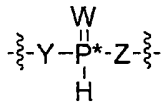


S-I　　S-II　　，

其中R^{S1}、L及R^1各自如上文及此處所描述及所定義。

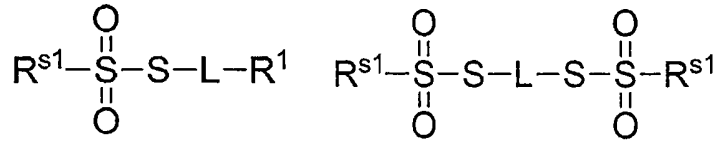
在一些實施例中，本發明提供一種用於合成硫代磷酸三酯之方法，其包含以下步驟：

i) 使以下結構之H膦酸酯：



其中W、Y及Z各自如上文及此處所描述及所定義，與矽烷化試劑反應，得到矽烷氧基膦酸酯；及

ii) 使矽烷氧基膦酸酯與結構**S-I**或**S-II**之硫化試劑反應：



S-I　　S-II　　，

得到硫代磷酸三酯。

在一些實施例中，使用硒親電試劑代替硫化試劑向核苷酸間鍵聯引入修飾。在一些實施例中，硒親電試劑為具有下式中之一者的化合物：

Se、R^{s2}-Se-Se-R^{s3}或R^{s2}-Se-X^s-R^{s3}，

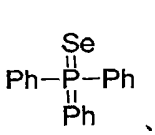
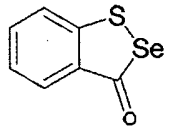
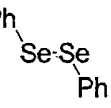
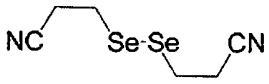
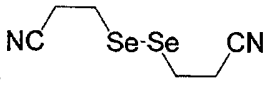
其中：

R^{s2}及R^{s3}各自獨立地為選自脂族基、胺基烷基、碳環基、雜環基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、醯基、醯胺、醯亞胺或硫羰基的視情況經取代之基團；或

R^{s2}及R^{s3}與其所鍵結之原子一起形成視情況經取代之雜環或雜芳基環；

X^s為-$S(O)_2$-、-O-或-N(R')-；且

R'如上文及此處所定義及所描述。

在其他實施例中，硒親電試劑為Se化合物：KSeCN、  、  、  或  。在一些實施例中，硒親電試劑為Se或  。

在一些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於，在硫化期間轉移至磷之部分為經取代之硫(例如，-SR)，與單一硫原子(例如，-S^-或=S)相反。

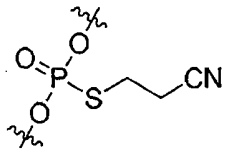
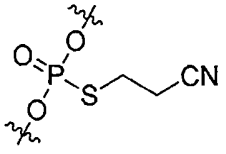
在一些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於，該試劑之活性可藉由用某些拉電子或供電子基團修飾該試劑來調整。

在一些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於其為結晶。在一些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於其具有高結晶度。在某些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於經由例如

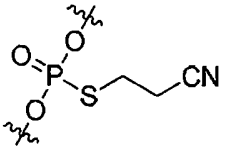
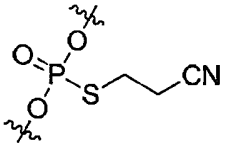
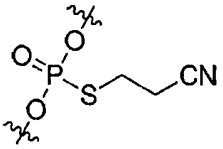
再結晶純化試劑之簡易性。在某些實施例中，根據本發明使用之硫化試劑的特徵在於其基本上不含含硫雜質。在一些實施例中，基本上不含含硫雜質之硫化試劑顯示增加的效率。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸包含一或多個磷酸二酯鍵聯。為合成該等對掌性受控寡核苷酸，一或多個修飾步驟視情況用氧化步驟替換以安裝相應磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，氧化步驟以類似於普通寡核苷酸合成的方式執行。在一些實施例中，氧化步驟包含使用I_2。在一些實施例中，氧化步驟包含使用I_2及吡啶。在一些實施例中，氧化步驟包含使用含0.02 M I_2之THF/吡啶/水(70:20:10 - v/v/v)共溶劑系統。例示性循環描繪於流程I-c中。

在一些實施例中，藉由硫化試劑(例如3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮)硫化，直接形成硫代磷酸酯。在一些實施例中，在直接安裝硫代磷酸酯之後，對掌性助劑基團保持連接至核苷酸間磷原子。在一些實施例中，需要額外的脫除保護基步驟來移除對掌性助劑(例如，針對DPSE型對掌性助劑，使用TBAF、HF-Et_3N等)。

在一些實施例中，使用硫代磷酸酯前驅體合成包含硫代磷酸酯鍵聯的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，此類硫代磷酸酯前驅體為  。在一些實施例中，  在標準脫除保護基/釋放程序期間在循環退出之後轉化成硫代磷酸二酯鍵聯。實例進一步描述於下文中。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸包含一或多個磷酸二酯鍵聯及一或多個硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，所提供之對掌

性受控寡核苷酸包含一或多個磷酸二酯鍵聯及一或多個硫代磷酸二酯鍵聯，其中至少一個磷酸二酯鍵聯係在自3'至5'合成時在所有硫代磷酸二酯鍵聯之後安裝。為合成該等對掌性受控寡核苷酸，在一些實施例中，一或多個修飾步驟視情況用氧化步驟替換以安裝相應磷酸二酯鍵聯，且為硫代磷酸二酯鍵聯中之每一者安裝硫代磷酸酯前驅體。在一些實施例中，硫代磷酸酯前驅體在達成所要寡核苷酸長度之後轉化為硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，在循環退出期間或在此之後的脫除保護基/釋放步驟將硫代磷酸酯前驅體轉化為硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，硫代磷酸酯前驅體之特徵在於其具有藉由β消除路徑移除的能力。在一些實施例中，硫代磷酸酯前驅體為  。如一般技術者所理解，在合成期間使用硫代磷酸酯前驅體(例如 )的益處之一為，在某些條件中  比硫代磷酸酯穩定。

在一些實施例中，硫代磷酸酯前驅體為如本文所述之磷保護基，例如2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基矽烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺醯基乙基、甲基、苯甲基、鄰硝基苯甲基、2-(對硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯乙基、3-(*N*-第三丁基甲醯胺基)-1-丙基、4-側氧基戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-*N*-甲胺基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[*N*-甲基-*N*-(2-吡啶基)]胺乙基、2-(*N*-甲醯基,*N*-甲基)胺乙基、4-[*N*-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基]丁基。實例進一步描述於下文中。

如上文所指出，在一些實施例中，硫化發生在使對掌性試劑自增長

寡核苷酸裂解的條件下。在一些實施例中，硫化發生在不使對掌性試劑自增長寡核苷酸裂解的條件下。

在一些實施例中，將硫化試劑溶解於適合溶劑中且傳遞至管柱。在某些實施例中，溶劑為極性非質子溶劑，諸如腈溶劑。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，藉由將硫化試劑(例如，如本文所述之硫代磺酸酯衍生物)與BSTFA (N,O-雙-三甲基矽烷基-三氟乙醯胺)混合於腈溶劑(例如，乙腈)中來製備硫化試劑溶液。在一些實施例中，不包括BSTFA。舉例而言，本發明人已發現，通式R^{s2}-S-S(O)$_2$-R^{s3}之反應性相對較強的硫化試劑常常可成功地在不存在BSTFA的情況下參與硫化反應。僅舉一例，本發明人已證明，若R^{s2}為對硝基苯基且R^{s3}為甲基，則不需要BSTFA。根據此揭示內容，熟習此項技術者將能夠容易地確定不需要BSTFA的其他情況及/或硫化試劑。

在一些實施例中，在室溫下執行硫化步驟。在一些實施例中，在諸如約0℃、約5℃、約10℃或約15℃之低溫下執行硫化步驟。在一些實施例中，在大於約20℃之高溫下執行硫化步驟。

在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約120分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約90分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約60分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約30分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約25分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約20分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約15分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約1分鐘至約10分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約5分鐘至約60分鐘。

在一些實施例中，硫化反應進行約5分鐘。在一些實施例中，硫化反

應進行約10分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約15分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約20分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約25分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約30分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約35分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約40分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約45分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約50分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約55分鐘。在一些實施例中，硫化反應進行約60分鐘。

意外發現，根據本發明方法製造的硫化修飾產物中之某些出乎意料地穩定。在一些實施例中，出乎意料地穩定的產物為硫代磷酸三酯。在一些實施例中，出乎意料地穩定的產物為對掌性受控寡核苷酸，其包含一或多個具有式I-c結構的核苷酸間鍵聯。

相關技術中之技術人員將認識到，本文所述之硫化方法及本文所述之硫化試劑亦適用於修飾H-膦酸酯寡核苷酸的情況，諸如Wada II (WO2010/064146)中所述之彼等。

在一些實施例中，硫化反應具有至少約80%、85%、90%、95%、96%、97%或98%之逐步硫化效率。在一些實施例中，硫化反應提供至少98%純的粗製二核苷酸產物組合物。在一些實施例中，硫化反應提供至少90%純的粗製四核苷酸產物組合物。在一些實施例中，硫化反應提供至少70%純的粗製十二核苷酸產物組合物。在一些實施例中，硫化反應提供至少50%純的粗製二十核苷酸產物組合物。

在鍵聯磷之修飾步驟完成之後，寡核苷酸經歷另一脫除阻隔基步驟以準備再進入循環。在一些實施例中，對掌性助劑在硫化之後保持完好且在後續脫除阻隔基步驟期間脫除阻隔基，該脫除阻隔基步驟必須發生在再

進入循環之前。重複脫除阻隔基、偶合、封端及修飾之製程，直至增長寡核苷酸達至所要長度，此時寡核苷酸可立即自固體載體裂解或出於純化目的保持連接至載體且稍後裂解。在一些實施例中，在核苷酸鹼基中之一或多者上存在一或多個保護基，且寡核苷酸自載體之裂解及鹼基之脫除保護基發生在單一步驟中。在一些實施例中，在核苷酸鹼基中之一或多者上存在一或多個保護基，且寡核苷酸自載體之裂解及鹼基之脫除保護基發生在超過一個步驟中。在一些實施例中，脫除保護基及自載體裂解發生在鹼性條件下，使用例如一或多種胺鹼。在某些實施例中，一或多種胺鹼包含丙胺。在某些實施例中，一或多種胺鹼包含吡啶。

在一些實施例中，自載體裂解及/或脫除保護基發生在約30℃至約90℃之高溫下。在一些實施例中，自載體裂解及/或脫除保護基發生在約40℃至約80℃之高溫下。在一些實施例中，自載體裂解及/或脫除保護基發生在約50℃至約70℃之高溫下。在一些實施例中，自載體裂解及/或脫除保護基發生在約60℃之高溫下。在一些實施例中，自載體裂解及/或脫除保護基發生在環境溫度下。

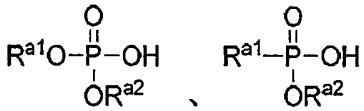
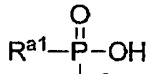
例示性純化程序描述於本文中及/或為相關技術中通常所知。

值得注意的是，在各循環期間自增長寡核苷酸移除對掌性助劑至少出於以下原因為有利的：(1)將不必在寡核苷酸合成結束時當可能敏感的官能基安裝在磷上時在單獨步驟中移除助劑；及(2)易於進行副反應及/或干擾後續化學反應的不穩定磷輔助中間體得以避免。因此，在各循環期間移除對掌性助劑使得整體合成更有效。

雖然上文已描述了在循環情況下脫除阻隔基之步驟，但下文包括其他的一般方法。

脫除阻隔基步驟

在一些實施例中，偶合步驟係在脫除阻隔基步驟之前。舉例而言，在一些實施例中，阻隔(亦即，保護)增長寡核苷酸之5'羥基且為了隨後與核苷偶合搭配物反應，必須脫除阻隔基。

在一些實施例中，使用酸化移除阻隔基。在一些實施例中，酸為布朗斯特酸(Brønsted acid)或路易斯酸(Lewis acid)。適用之布朗斯特酸為羧酸、烷基磺酸、芳基磺酸、磷酸及其衍生物、膦酸及其衍生物、烷基磷酸及其衍生物、芳基磷酸及其衍生物、次膦酸、二烷基次膦酸及二芳基次膦酸，其在有機溶劑或水(在80%乙酸之情況下)中之pKa (25℃，於水中)值為-0.6 (三氟乙酸)至4.76 (乙酸)。酸化步驟中所用之酸的濃度(1至80%)視酸之酸性而定。考慮酸強度時必須考慮到強酸條件將引起去嘌呤/去嘧啶，其中嘌呤基或嘧啶基鹼基自核糖環及或其他糖環裂解。在一些實施例中，酸係選自$R^{a1}COOH$、$R^{a1}SO_3H$、$R^{a3}SO_3H$、  、  ，其中R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基或芳基，且R^{a3}為視情況經取代之烷基或芳基。

在一些實施例中，藉由含路易斯酸之有機溶劑實現酸化。該等適用路易斯酸之實例為$Zn(X^a)_2$，其中X^a為Cl、Br、I或CF_3SO_3。

在一些實施例中，酸化步驟包含添加一定量之可有效自縮合中間體移除阻隔基且不移除嘌呤部分的布朗斯特酸或路易斯酸。

適用於酸化步驟中之酸亦包括(但不限於)含10%磷酸之有機溶劑、含10%鹽酸之有機溶劑、含1%三氟乙酸之有機溶劑、含3%二氯乙酸或三氯乙酸之有機溶劑或含80%乙酸之水。對此步驟中所用之任何布朗斯特酸或

路易斯酸的濃度加以選擇，使得酸之濃度不超過會引起核鹼基自糖部分裂解之濃度。

在一些實施例中，酸化包含添加含1%三氟乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含約0.1%至約8%三氟乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含3%二氯乙酸或三氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含約0.1%至約10%二氯乙酸或三氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含3%三氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含約0.1%至約10%三氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，酸化包含添加含80%乙酸之水。在一些實施例中，酸化包含添加含約50%至約90%、或約50%至約80%、約50%至約70%、約50%至約60%、約70%至約90%乙酸之水。在一些實施例中，酸化包含向酸性溶劑中進一步添加陽離子清除劑。在某些實施例中，陽離子清除劑可為三乙基矽烷或三異丙基矽烷。在一些實施例中，藉由酸化脫除阻隔基，酸化包含添加含1%三氟乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，藉由酸化脫除阻隔基，酸化包含添加含3%二氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，藉由酸化脫除阻隔基，酸化包含添加含3%三氯乙酸之有機溶劑。在一些實施例中，藉由酸化脫除阻隔基，酸化包含添加含3%三氯乙酸之二氯甲烷。

在某些實施例中，在合成器上完成本發明方法且脫除增長寡核苷酸之羥基的阻隔基之步驟包含向合成器管柱傳遞一定量的溶劑，該管柱含有連接著寡核苷酸的固體載體。在一些實施例中，溶劑為鹵化溶劑(例如，二氯甲烷)。在某些實施例中，溶劑包含一定量之酸。在一些實施例中，溶劑包含一定量之有機酸，諸如三氯乙酸。在某些實施例中，酸以約1%至約20% w/v之量存在。在某些實施例中，酸以約1%至約10% w/v之量存

在。在某些實施例中，酸以約1%至約5% w/v之量存在。在某些實施例中，酸以約1至約3% w/v之量存在。在某些實施例中，酸以約3% w/v之量存在。脫除羥基之阻隔基的方法進一步描述於本文中。在一些實施例中，酸以3% w/v存在於二氯甲烷中。

在一些實施例中，在脫除阻隔基步驟之前移除對掌性助劑。在一些實施例中，在脫除阻隔基步驟期間移除對掌性助劑。

在一些實施例中，在脫除阻隔基步驟之前執行循環退出。在一些實施例中，在脫除阻隔基步驟之後執行循環退出。

用於阻隔基/保護基移除之一般條件

位於核鹼基或糖部分上之諸如羥基或胺基部分的官能基常規地在合成期間經阻隔(保護)基(部分)阻隔且隨後脫除阻隔基。一般而言，阻隔基使得分子之化學官能基對特定反應條件呈惰性且稍後可在基本上不破壞分子其餘部分的情況下自分子中之該官能基移除(參見例如Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1991)。舉例而言，胺基可用氮阻隔基團阻隔，諸如鄰苯二醯亞胺基、9-芴甲氧羰基(FMOC)、三苯甲基次磺醯基、*t*-BOC、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4-甲氧基三苯甲基(MMTr)、9-苯基黃嘌呤-9-基(Pixyl)、三苯甲基(Tr)或9-(對甲氧基苯基)黃嘌呤-9-基(MOX)。羧基可保護為乙醯基。羥基可經保護，諸如四氫哌喃基(THP)、第三丁基二甲基矽烷基(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-1,5-二甲氧羰基戊-3-基(MDP)、雙(2-乙醯氧基乙氧基)甲基(ACE)、三異丙基矽烷基氧基甲基(TOM)、1-(2-氰基乙氧基)乙基(CEE)、2-氰基乙氧基甲

基(CEM)、[4-(*N*-二氯乙醯基-*N*-甲胺基)苯甲氧基]甲基、2-氰基乙基(CN)、特戊醯氧基甲基(PivOM)、乙醯丙基氧基甲基(ALE)。其他代表性羥基阻隔基已有描述(參見例如Beaucage等人, *Tetrahedron*, **1992**, *46*, 2223)。在一些實施例中，羥基阻隔基為酸不穩定基團，諸如三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基、9-苯基黃嘌呤-9-基(Pixyl)及9-(對甲氧基苯基)黃嘌呤-9-基(MOX)。化學官能基亦可藉由以前驅體形式包括來進行阻隔。因此，疊氮基可視為胺之阻隔形式，因為疊氮基容易轉化為胺。核酸合成中所採用之其他代表性保護基為已知的(參見例如Agrawal等人, Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Humana Press編, New Jersey, 1994, 第26卷, 第1-72頁)。

已知各種用於自核酸移除阻隔基的方法。在一些實施例中，移除所有阻隔基。在一些實施例中，移除一部分阻隔基。在一些實施例中，可調整反應條件以選擇性移除某些阻隔基。

在一些實施例中，核鹼基阻隔基(若存在)可在所提供寡核苷酸之組裝之後經酸性試劑裂解。在一些實施例中，核鹼基阻隔基(若存在)可在既非酸性亦非鹼性條件下裂解，例如可經氟化物鹽或氫氟酸複合物裂解。在一些實施例中，核鹼基阻隔基(若存在)可在所提供寡核苷酸之組裝之後在鹼或鹼性溶劑存在下裂解。在某些實施例中，核鹼基阻隔基中之一或多者的特徵在於，其可在所提供寡核苷酸之組裝之後在鹼或鹼性溶劑存在下裂解，但對所提供寡核苷酸之組裝期間發生的一或多個早期脫除保護基步驟之特定條件穩定。

在一些實施例中，核鹼基不需要阻隔基。在一些實施例中，核鹼基需要阻隔基。在一些實施例中，某些核鹼基需要一或多個阻隔基，而其他

核鹼基不需要一或多個阻隔基。

在一些實施例中，在合成之後，寡核苷酸自固體載體裂解。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用丙胺。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用含丙胺之吡啶。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用含20%丙胺之吡啶。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用含丙胺之無水吡啶。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用含20%丙胺之無水吡啶。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用極性非質子溶劑，諸如乙腈、NMP、DMSO、碸及/或二甲基吡啶。在一些實施例中，自固體載體裂解包含使用溶劑，例如極性非質子溶劑；及一或多種一級胺(例如，C_{1-10}胺)；及/或甲氧胺、肼及純無水氨中之一或多者。

在一些實施例中，脫除寡核苷酸之保護基包含使用丙胺。在一些實施例中，脫除寡核苷酸之保護基包含使用含丙胺之吡啶。在一些實施例中，脫除寡核苷酸之保護基包含使用含20%丙胺之吡啶。在一些實施例中，脫除寡核苷酸之保護基包含使用含丙胺之無水吡啶。在一些實施例中，脫除寡核苷酸之保護基包含使用含20%丙胺之無水吡啶。

在一些實施例中，在裂解期間脫除寡核苷酸之保護基。

在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約室溫下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在高溫下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在高於約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核

苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約40-80℃下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約50-70℃下執行。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約60℃下執行。

在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行超過0.1 hr、1 hr、2 hr、5 hr、10 hr、15 hr、20 hr、24 hr、30 hr或40 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約0.1-5 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約3-10 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約5-15 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約10-20 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約15-25 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約20-40 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約2 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約5 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約10 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約15 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約18 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基執行約24 hr。

在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在室溫下執行超過0.1 hr、1 hr、2 hr、5 hr、10 hr、15 hr、20 hr、

24 hr、30 hr或40 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在室溫下執行約5-48 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在室溫下執行約10-24 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在室溫下執行約18 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在高溫下執行超過0.1 hr、1 hr、2 hr、5 hr、10 hr、15 hr、20 hr、24 hr、30 hr或40 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在高溫下執行約0.5-5 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在60℃下執行約0.5-5 hr。在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基係在約60℃下執行約2 hr。

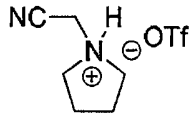
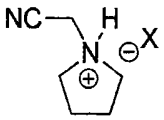
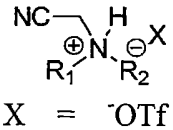
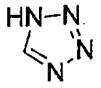
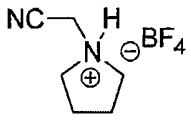
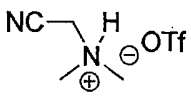
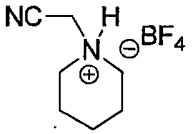
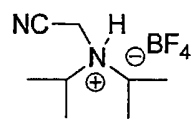
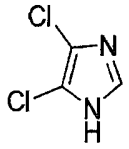
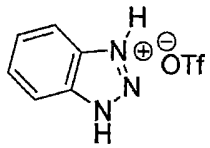
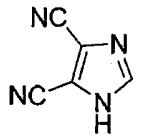
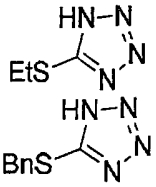
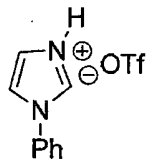
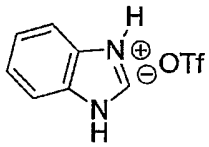
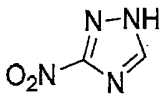
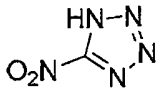
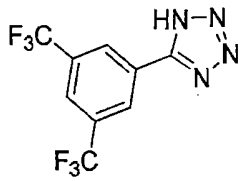
在一些實施例中，自固體載體裂解寡核苷酸或脫除寡核苷酸之保護基包含使用丙胺且在室溫或高溫下執行超過0.1 hr、1 hr、2 hr、5 hr、10 hr、15 hr、20 hr、24 hr、30 hr或40 hr。例示性條件為含20%丙胺之吡啶，在室溫下持續約18 hr；及含20%丙胺之吡啶，在60℃下持續約18 hr。

在一些實施例中，在自固體載體裂解之前，若對掌性助劑基團仍連接至核苷酸間磷原子，則執行用於移除對掌性助劑基團之步驟。在一些實施例中，舉例而言，在寡核苷酸合成循環期間，一或多個DPSE型對掌性助劑基團仍然連接至核苷酸間磷原子。適合移除剩餘對掌性助劑基團之條件為此項技術中廣泛已知的，例如Wada I、Wada II、Wada III、對掌性控制等中所述之彼等條件。在一些實施例中，用於移除DPSE型對掌性助劑之條件為TBAF或HF-Et_3N，例如含0.1 M TBAF之MeCN、含0.5 M

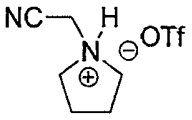
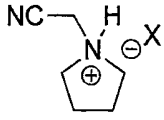
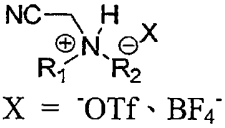
HF-Et_3N之THF或MeCN等。在一些實施例中，本發明認識到，連接基團可在移除對掌性助劑基團之製程期間裂解。在一些實施例中，本發明提供連接基團，諸如SP連接基團，其在對掌性助劑基團移除期間提供較佳穩定性。本發明所提供之某些連接基團尤其提供改良的產率及/或純度。

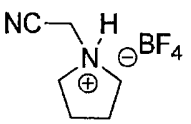
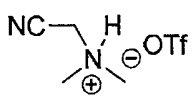
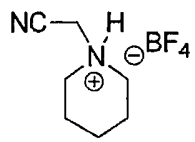
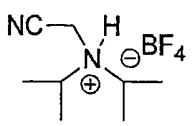
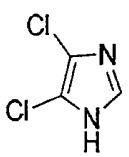
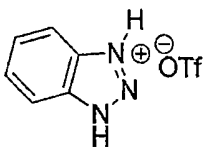
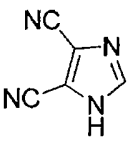
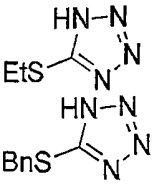
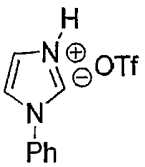
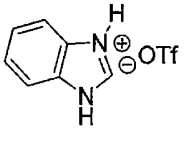
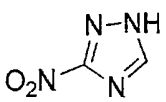
在一些實施例中，活化劑為「Wada」活化劑，亦即活化劑係來自上文所引用之Wada I、II或III文獻中之任一者。

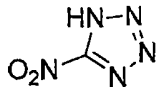
例示性活化基團描述如下：



X =非親核陰離子

X = ^-OTf、BF_4^-、$PF6^-$、TfN^-















在一些實施例中，活化試劑係選自

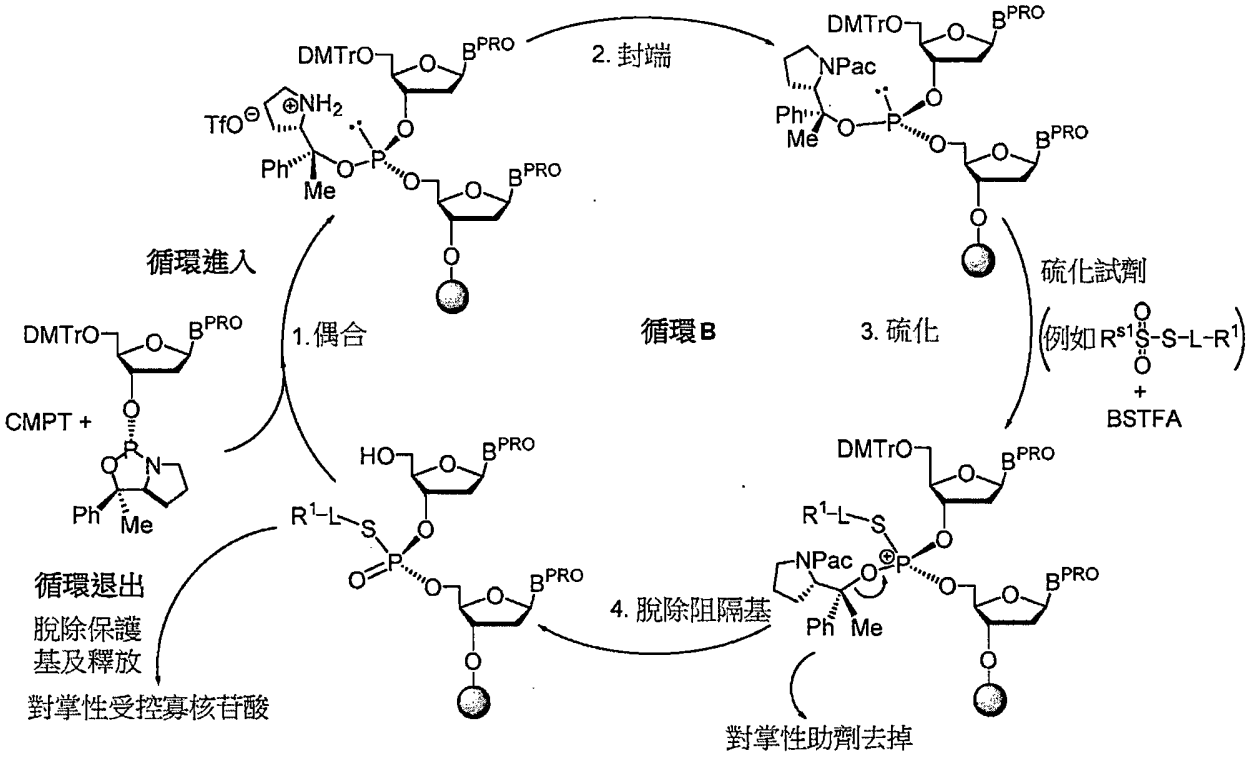


X = 非親核陰離子

X = ^-OTf、BF_4^-、$PF6^-$、TfN^-



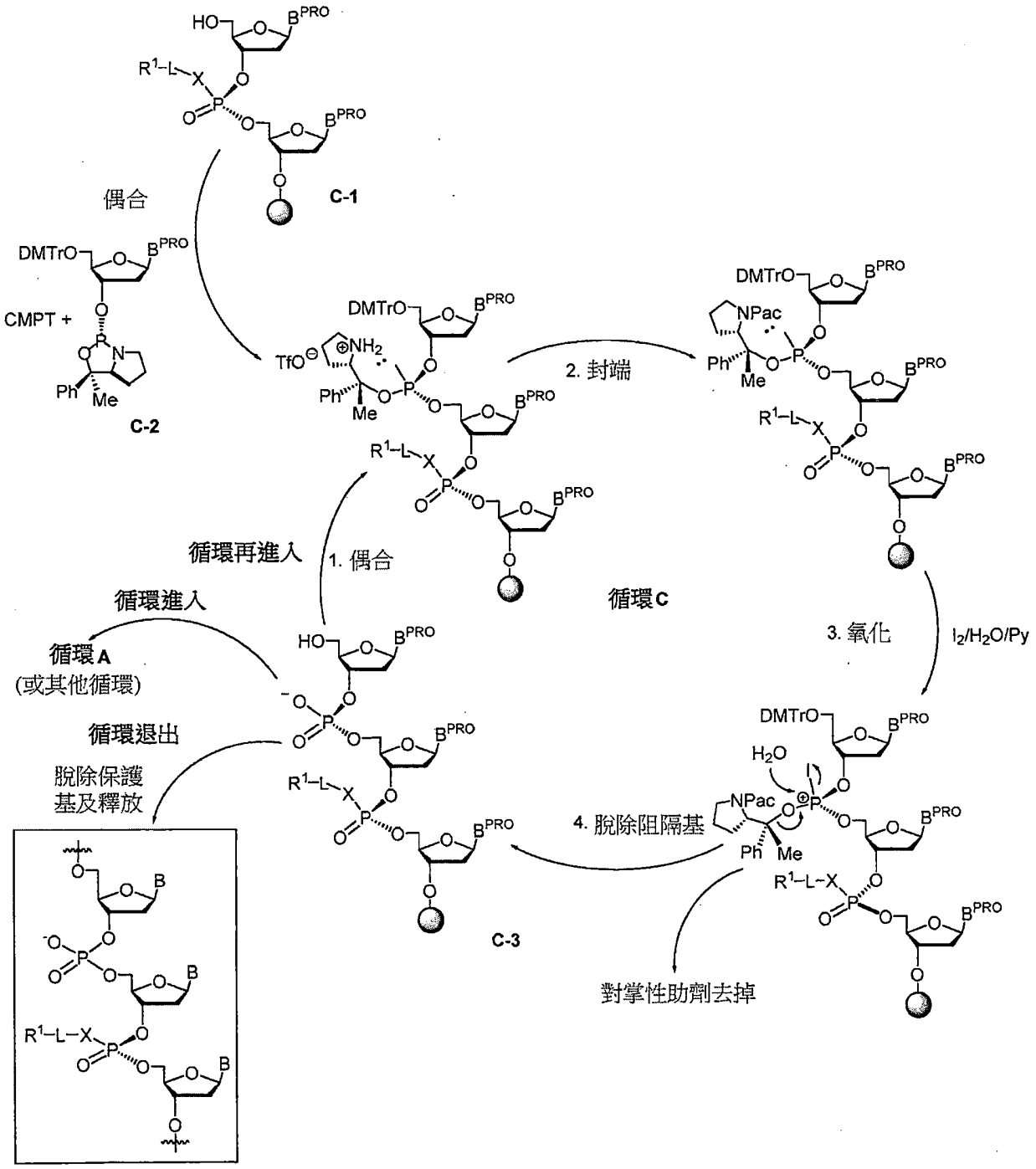
在一些實施例中，例示性循環描繪於流程I-b中。

流程I-b. 硫代磷酸酯鍵聯之安裝.



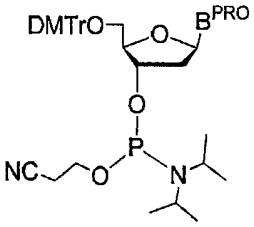
在一些實施例中，例示性循環示出在流程I-c中。

流程I-c. 磷酸二酯及經修飾之核苷酸間鍵聯兩者在對掌性受控寡核苷酸中之安裝.



在流程I-c中，固體載體上之寡核苷酸(或核苷酸，或含經修飾之核苷酸間鍵聯的寡核苷酸) (C-1)與胺基磷酸酯C-2偶合。在偶合及封端之後，執行氧化步驟。在脫除阻隔基之後，形成磷酸二酯鍵聯。循環產物C-3可再進入循環C以安裝更多磷酸二酯鍵聯，或進入其他循環以安裝其他類型的核苷酸間鍵聯，或轉至循環退出。

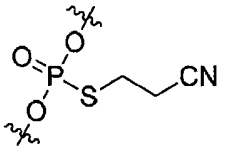
在一些實施例中，在流程I-c中，可使用非對掌性純胺基磷酸酯代替C-2。在一些實施例中，使用經DMTr保護之β-氰基乙基胺基磷酸酯。在一些實施例中，所使用之胺基磷酸酯具有以下結構：



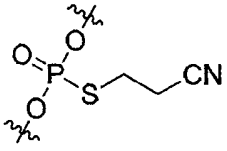
。

在一些實施例中，使用硫代磷酸二酯前驅體增加寡核苷酸在合成期間之穩定性。在一些實施例中，使用硫代磷酸二酯前驅體改良對掌性受控寡核苷酸之合成效率。在一些實施例中，使用硫代磷酸二酯前驅體改良對掌性受控寡核苷酸之合成產率。在一些實施例中，使用硫代磷酸二酯前驅體改良對掌性受控寡核苷酸合成之產物純度。

在一些實施例中，上文所提及之方法中之硫代磷酸二酯前驅體為

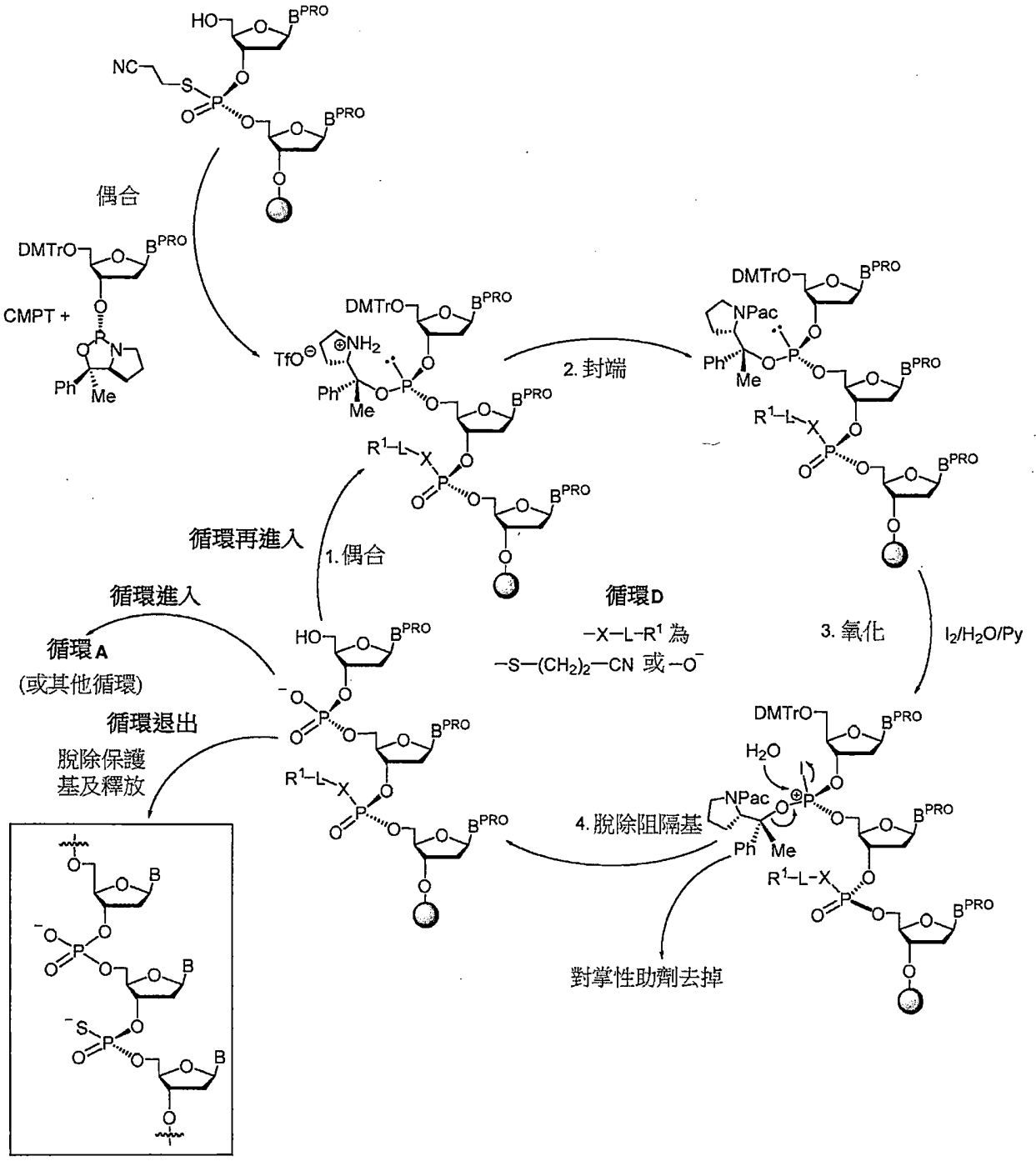


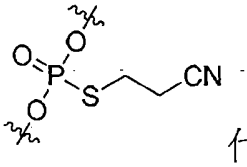
。在一些實施例中，



在脫除保護基/釋放期間轉化為硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，例示性循環描繪於流程I-d中。更多實例描繪於下文中。

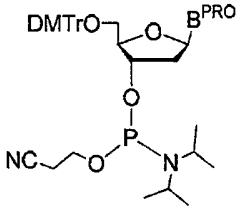
流程I-d. 對掌性受控寡核苷酸合成中之硫代磷酸二酯前驅體.



如流程I-d中所示，硫代磷酸酯及磷酸二酯鍵聯均可併入同一對掌性受控寡核苷酸中。如一般技術者所理解，所提供之方法不需要硫代磷酸二酯及磷酸二酯連續，可使用如上所述之循環在兩者之間形成其他核苷酸間鍵聯。在流程I-d中，安裝硫代磷酸二酯前驅體  代替硫代磷酸

二酯鍵聯。在一些實施例中，該等置換使某些步驟(例如氧化步驟)期間的合成效率增加。在一些實施例中，使用硫代磷酸二酯前驅體通常改良對掌性受控寡核苷酸在合成及/或儲存期間的穩定性。在循環退出之後，在脫除保護基/釋放期間，硫代磷酸二酯前驅體轉化為硫代磷酸二酯鍵聯。在一些實施例中，即使在對掌性受控寡核苷酸中不存在磷酸二酯鍵聯時，或在合成期間不需要氧化步驟時，使用硫代磷酸二酯前驅體仍為有利的。

如在流程I-c中，在一些實施例中，針對包含氧化步驟之循環，可使用非對掌性純胺基磷酸酯。在一些實施例中，使用經DMTr保護之β-氰基乙基胺基磷酸酯。在一些實施例中，所使用之胺基磷酸酯具有



之結構。

在一些實施例中，本發明方法提供特定寡核苷酸類型增濃之對掌性受控寡核苷酸組合物。

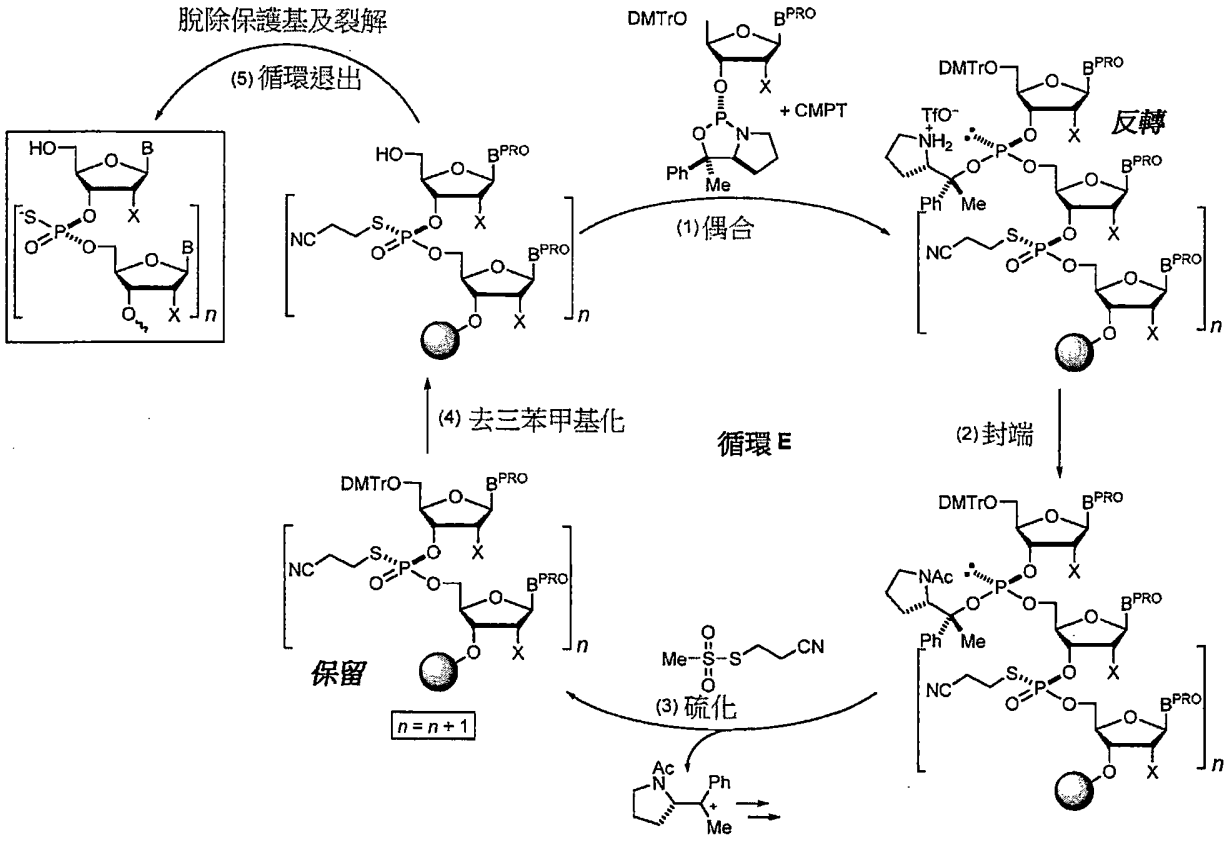
在一些實施例中，至少約10%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約20%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約30%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約40%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約50%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約60%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約70%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約80%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約90%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約95%之所提供粗組合物具有特定寡核苷酸

類型。

在一些實施例中，至少約1%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約2%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約3%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約4%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約5%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約10%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約20%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約30%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約40%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約50%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約60%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約70%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約80%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約90%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。在一些實施例中，至少約95%之所提供組合物具有特定寡核苷酸類型。

在一些實施例中，例示性循環描繪於以下流程I-e中。

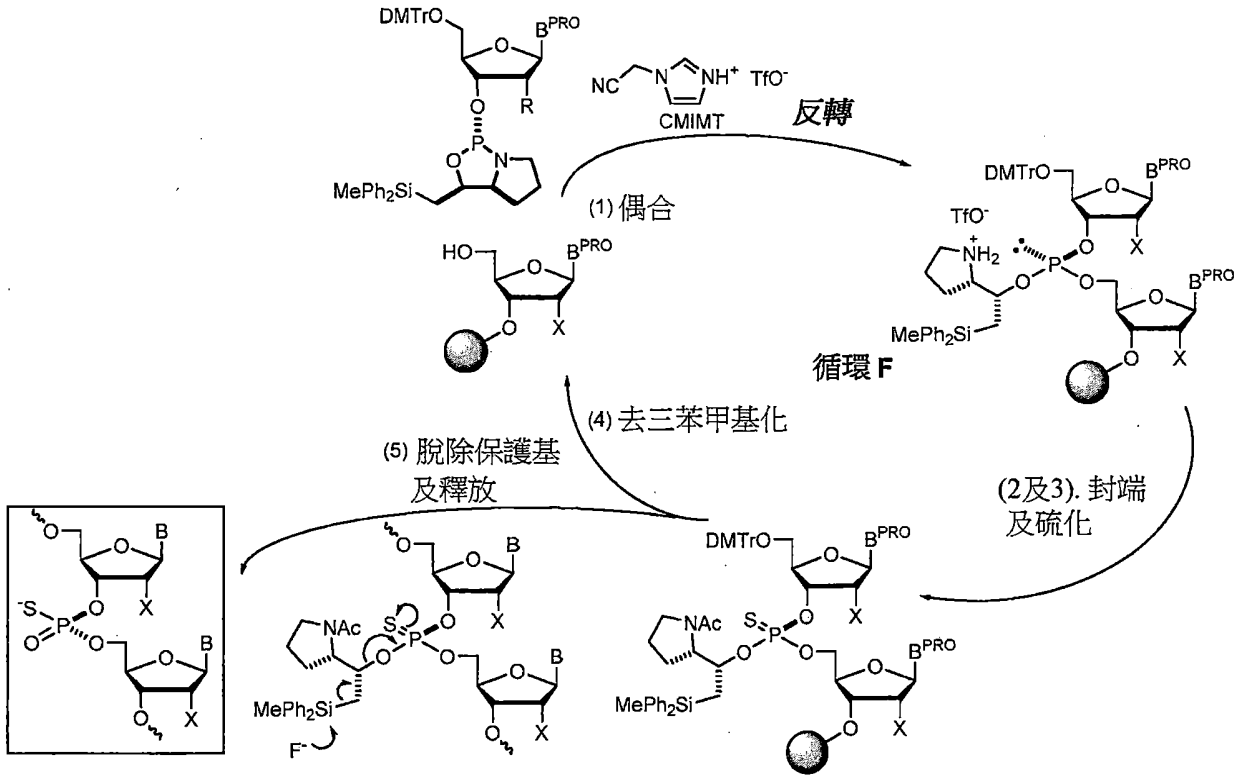
流程I-e. 使用PhMe對掌性助劑之例示性循環.



在一些實施例中，X為H或2'修飾。在一些實施例中，X為H或-OR^1，其中R^1不為氫。在一些實施例中，X為H或-OR^1，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，X為H。在一些實施例中，X為-OMe。在一些實施例中，X為-$OCH_2CH_2OCH_3$。在一些實施例中，X為-F。

在一些實施例中，例示性循環描繪於流程I-f中。

流程I-e. 使用DPSE對掌性助劑之例示性循環.

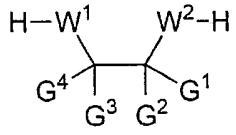


立體限定的硫代磷酸酯寡核苷酸

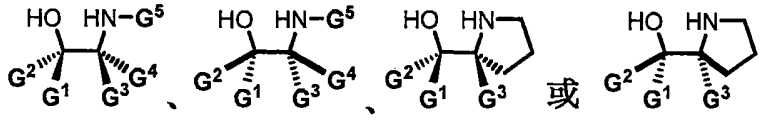
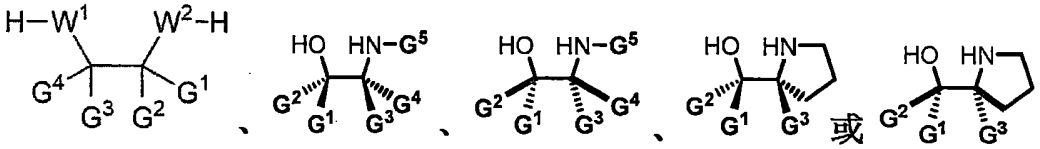
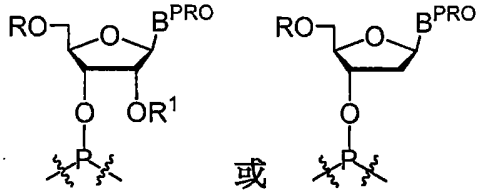
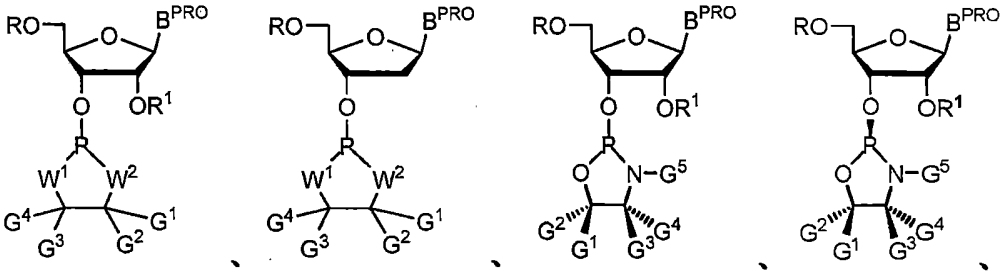
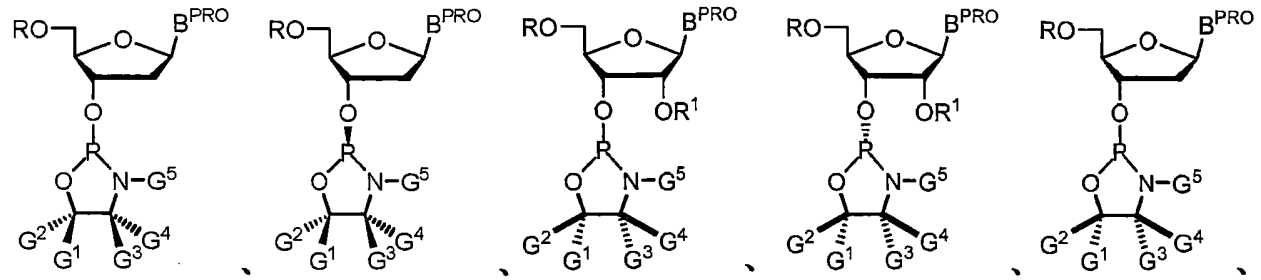
在一些實施例中，X為H或2'修飾。在一些實施例中，X為H或-OR^1，其中R^1不為氫。在一些實施例中，X為H或-OR^1，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中，X為H。在一些實施例中，X為-OMe。在一些實施例中，X為-$OCH_2CH_2OCH_3$。在一些實施例中，X為-F。

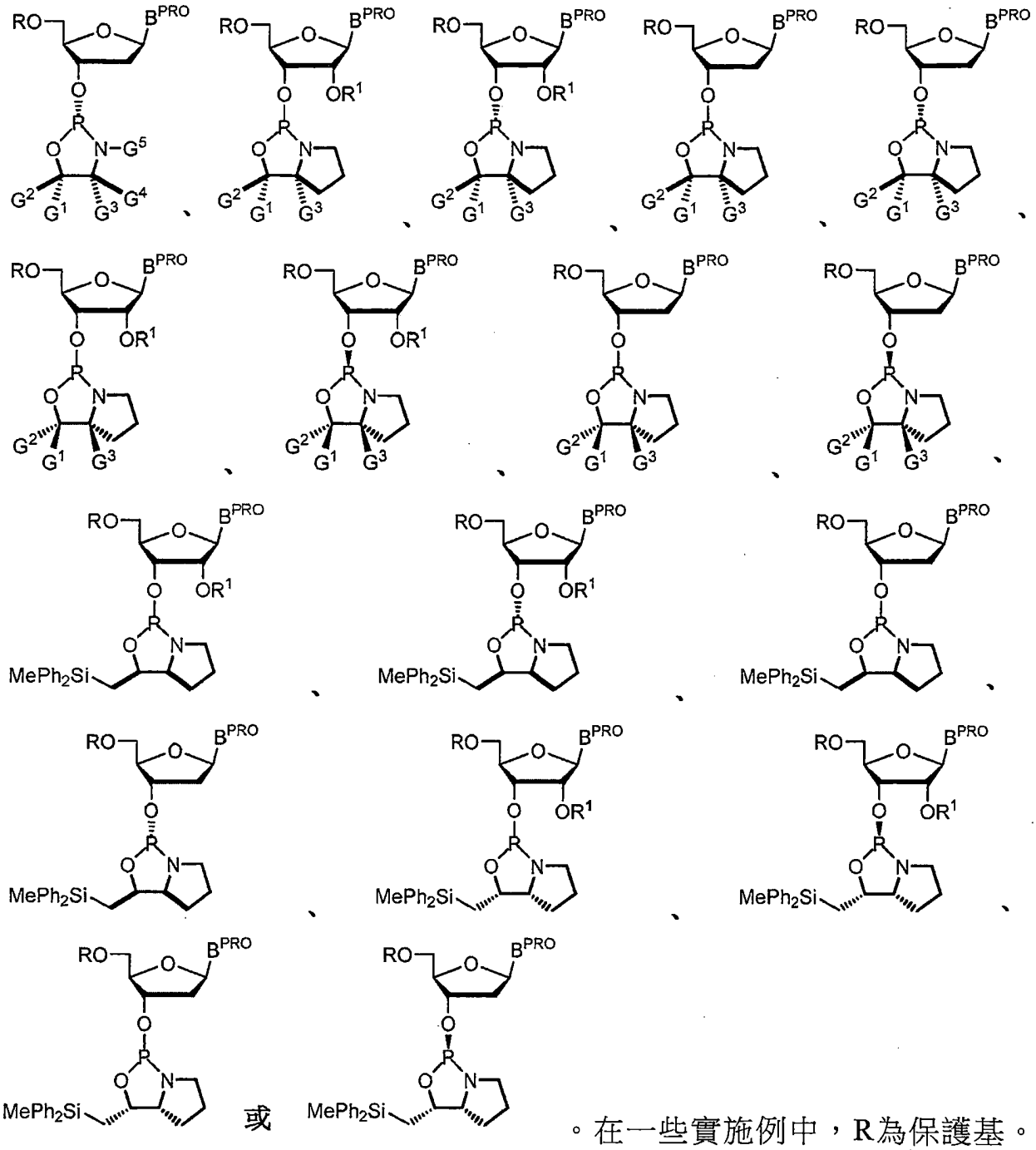
一般熟習此項技術者應理解，可組合不同類型的循環以提供對寡核苷酸之化學修飾及立體化學的完全控制。在一些實施例中，舉例而言，寡核苷酸合成製程可含有一或多個循環A-F。在一些實施例中，所提供之方法包含至少一個使用DPSE型對掌性助劑之循環。

在一些實施例中，本發明提供用於製備所提供之寡核苷酸及寡核苷酸組合物之方法。在一些實施例中，所提供之方法包含提供具有



之結構的所提供對掌性試劑，其中W^1為-NG^5，W^2為O，G^1

及G^3各自獨立地為氫或選自C_{1-10}脂族基、雜環基、雜芳基及芳基的視情況經取代之基團，G^2為$-C(R)_2Si(R)_3$，且G^4及G^5一起形成至多約20個環原子的視情況經取代之飽和、部分不飽和或不飽和的含雜原子環，其為單環或多環、稠合或未稠合，其中各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基的視情況經取代之基團。在一些實施例中，所提供之對掌性試劑具有  之結構。在一些實施例中，所提供之方法包含提供包含來自對掌性試劑之部分的胺基磷酸酯，該對掌性試劑具有  之結構，其中$-W^1H$及$-W^2H$或羥基及胺基與胺基磷酸酯之磷原子成鍵。在一些實施例中，$-W^1H$及$-W^2H$或羥基及胺基與胺基磷酸酯之磷原子成鍵，例如在  中。在一些實施例中，胺基磷酸酯具有以下之結構：  、  、



。在一些實施例中，R為保護基。在一些實施例中，R為DMTr。在一些實施例中，G^2為$-C(R)_2Si(R)_3$，其中$-C(R)_2-$為視情況經取代之$-CH_2-$，且$-Si(R)_3$之各R獨立地為選自C_{1-10}脂族基、雜環基、雜芳基及芳基之視情況經取代之基團。在一些實施例中，$-Si(R)_3$之至少一個R獨立地為視情況經取代之C_{1-10}烷基。在一些實施例中，$-Si(R)_3$之至少一個R獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，$-Si(R)_3$之一個R獨立地為視情況經取代之苯基，且另二個R各自獨立

地為視情況經取代之C_{1-10}烷基。在一些實施例中，$-Si(R)_3$之一個R獨立地為視情況經取代之C_{1-10}烷基，且另二個R各自獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，G^2為視情況經取代之$-CH_2Si(Ph)(Me)_2$。在一些實施例中，G^2為視情況經取代之$-CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些實施例中，G^2為$-CH_2Si(Me)(Ph)_2$。在一些實施例中，G^4及G^5一起形成含有一個氮原子(其與G^5連接)的視情況經取代之飽和5-6員環。在一些實施例中，G^4及G^5一起形成含有一個氮原子的視情況經取代之飽和5員環。在一些實施例中，G^1為氫。在一些實施例中，G^3為氫。在一些實施例中，G^1及G^3均為氫。在一些實施例中，G^1及G^3均為氫，G^2為$-C(R)_2Si(R)_3$，其中$-C(R)_2-$為視情況經取代之$-CH_2-$，且$-Si(R)_3$之各R獨立地為選自C_{1-10}脂族基、雜環基、雜芳基及芳基的視情況經取代之基團，且G^4及G^5一起形成含有一個氮原子的視情況經取代之飽和5員環。在一些實施例中，所提供之方法進一步包含提供含氟試劑。在一些實施例中，所提供之含氟試劑在合成之後自寡核苷酸移除對掌性試劑或由對掌性試劑形成之產物。可根據本發明採用各種已知的含氟試劑，包括用於移除$-SiR_3$基團之彼等F^-來源，例如TBAF、HF_3-Et_3N等。在一些實施例中，含氟試劑提供較佳結果，例如相比於諸如濃氨之傳統方法而言，處理時間縮短，溫度降低，脫硫減少等。在一些實施例中，關於某些含氟試劑，本發明提供用於改良結果之連接基團，例如在對掌性試劑(或在寡核苷酸合成期間自其形成之產物)之移除期間，寡核苷酸自載體之裂解減少。在一些實施例中，所提供之連接基團為SP連接基團。在一些實施例中，本發明證明，可採用HF-鹼複合物，諸如$HF-NR_3$，以控制在對掌性試劑(或在寡核苷酸合成期間自其形成之產物)之移除期間的裂解。在一些實施例中，$HF-NR_3$為$HF-NEt_3$。在一些實施

例中，HF-NR_3允許使用傳統連接基團，例如丁二醯基連接基團。

在一些實施例中，本發明包含一種用於製造針對所選擇之目標序列的寡核苷酸組合物的方法，該方法包含製造所提供之包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物，該等寡核苷酸各自具有與目標序列互補的鹼基序列。在一些實施例中，所提供之方法進一步包含提供醫藥學上可接受之載劑。

如一般熟習此項技術者所瞭解，所提供之寡核苷酸亦可使用根據本發明所提供之試劑及方法，經由已知溶液相合成製備。

生物應用及例示性用途

如本文所述，所提供之組合物及方法能夠改變轉錄物之剪接。在一些實施例中，所提供之組合物及方法提供相比於參考模式而言改良的轉錄物剪接模式，參考模式為選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件的模式。改良可為任何所要生物功能之改良。在一些實施例中，舉例而言，在DMD中，改良為產生一種mRNA，自該mRNA可產生生物活性改良的肌縮蛋白蛋白質。在一些其他實施例中，舉例而言，改良為經由強制剪接誘導無義介導衰變(DSD-NMD)，下調STAT3、HNRNPH1及/或KDR以緩解腫瘤進程、惡性疾病及血管生成。

在一些實施例中，本發明提供一種用於改變目標轉錄物之剪接的方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，其中目標轉錄物之剪接相對於選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件改變。

在一些實施例中，本發明提供一種自目標轉錄物產生一組剪接產物的方法，該方法包含以下步驟：

使含有目標轉錄物之剪接系統與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物接觸，該接觸之量、時間及條件足以產生一組與在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下產生的一組不同的剪接產物。

如此項技術中廣泛已知，多種疾病及/或病狀與轉錄物剪接相關。舉例而言，參見Garcia-Blanco等人, Alternative splicing in disease and therapy, *Nat Biotechnol.* 2004年5月;22(5):535-46；Wang等人, Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, *Nat Rev Genet.* 2007年10月;8(10):749-61；Havens等人, Targeting RNA splicing for disease therapy, *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013年5月-6月;4(3):247-66；Perez等人, Antisense mediated splicing modulation for inherited metabolic diseases: challenges for delivery, Nucleic Acid Ther. 2014年2月;24(1):48-56等。其他例示性目標及/或疾病描述於Xiong等人, The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease, *Science.* 2015年1月9日;347(6218):1254806. doi: 10.1126/science.1254806中。在一些實施例中，本發明提供用於治療或預防疾病之組合物及方法，包括(但不限於)本發明中所引用之參考文獻中所述之彼等。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與本文中所述之寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸的寡核苷酸組合物，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向個體投與包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型之寡核苷酸的寡核苷酸組合物：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃，其中：

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，疾病為如下疾病：在投與所提供之組合物之後，一或多個剪接轉錄物修復、恢復或引入新的有利功能。舉例而言，在DMD中，在經由截短但(部分)活性版本跳過一或多個外顯子之後，肌縮蛋白之功能可恢復或部分恢復。其他實例包括(但不限於)表ES1、ES2或ES3中所列的彼等。在一些實施例中，目標為表ES3中在「校正異常剪接」下所列的目標。

在一些實施例中，疾病為如下疾病：在投與所提供之組合物之後，一或多個剪接轉錄物修復，可有效地藉由改變基因轉錄物之剪接阻斷基因表現。實例包括(但不限於)表ES1、ES2或ES3中所列的彼等。在一些實施例中，目標為表ES3中在「阻斷有害基因表現」下所列的目標。

在一些實施例中，疾病為杜興氏肌肉萎縮症。在一些實施例中，疾病為脊髓性肌萎縮。在一些實施例中，疾病為癌症。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，其係藉由投與包含第一複數個共用共同鹼基序列包含共同鹼基序列之寡核苷酸的組合物，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，其係藉由投與包含第一複數個共用共同鹼基序列包含共同鹼基序列之寡核苷酸的組合物，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

在一些實施例中，複數個寡核苷酸之共同序列包含選自表ES1之序列。在一些實施例中，共同序列為選自表ES1之序列。在一些實施例中，共同序列為選自表ES1、ES2及ES3之基因中之任一者的轉錄物中所發現

的序列。

可治療之例示性疾病包括(但不限於)表ES2及ES3中所述之彼等。在一些實施例中，疾病為杜興氏肌肉萎縮症。在一些實施例中，疾病為脊髓性肌萎縮。在一些實施例中，疾病為癌症。

關於杜興氏肌肉萎縮症，例示性突變及/或適合跳過之DMD外顯子為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於)美國專利第8,759,507號、美國專利第8,486,907號及其中所引用之參考文獻中所述的彼等。在一些實施例中，一或多個所跳過之外顯子係選自外顯子2、29、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51及53。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子2。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子29。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子40。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子41。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子42。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子43。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子44。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子45。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子46。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子47。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子48。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子49。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子50。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子51。在一些實施例中，跳過DMD之外顯子53。在一些實施例中，所跳過之外顯子為任何包括之後可降低DMD之所要功能的外顯子。在一些實施例中，所跳過之外顯子為任何跳過之後可增強DMD之所要功能的外顯子。

在一些實施例中，關於DMD轉錄物之外顯子跳過，或關於DMD之治療，所提供之複數個寡核苷酸之序列包含選自表ES1之DMD序列。在一些實施例中，序列包含美國專利第8,759,507號之SEQ ID No 1-30中之一

者。在一些實施例中，序列包含美國專利第US 8,486,907號之SEQ ID No 1-211中之一者。在一些實施例中，關於DMD轉錄物之外顯子跳過，或關於DMD之治療，所提供之複數個寡核苷酸之序列為選自表ES1之DMD序列。在一些實施例中，序列為美國專利第8,759,507號之SEQ ID No 1-30中之一者。在一些實施例中，序列為美國專利第8,486,907號之SEQ ID No 1-211中之一者。在一些實施例中，序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些實施例中，序列包含CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。在一些實施例中，序列為CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。在一些實施例中，序列係選自表2B。在一些實施例中，序列係選自表2C。在一些實施例中，序列係選自表2D。在一些實施例中，序列係選自表2E。在一些實施例中，序列為以下各者中所述者：Kemaladewi等人, Dual exon skipping in myostatin and dystrophin for Duchenne muscular dystrophy, BMC Med Genomics. 2011年4月20日;4:36. doi: 10.1186/1755-8794-4-36；或Malerba等人, Dual Myostatin and Dystrophin Exon Skipping by Morpholino Nucleic Acid Oligomers Conjugated to a Cell-penetrating Peptide Is a Promising Therapeutic Strategy for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy, Mol Ther Nucleic Acids. 2012年11月18日;1:e62. doi: 10.1038/mtna.2012.54。

在一些實施例中，疾病治療包含藉由改變基因轉錄物剪接阻斷基因功能之基因表現。例示性疾病及目標基因包括(但不限於)表ES3中所列之彼等，尤其為經「阻斷有害基因表現」標記之彼等。

表ES1. 例示性序列.

cccauuuugugaauguuuucuuuu	TAGATAGCTATATAT
uuguguauuuacccauuuugug	ATAGATAGCTATATA
Uauccucugaaugucgcauc	TATAGATAGCTATAT
gguuauccucugaaugucgc	ATATAGATAGCTATA
Gagccuuuuuucuucuuug	GATATAGATAGCTAT
Uccuuucgucucugggcuc	ATAGATAGCTAT
Cuccucuuucuucuucugc	AGATATAGATAGCTA
Cuucgaaacugagcaaauuu	TATAGATAGCTA
cuugugagacaugagug	TAGATATAGATAGCT
cagagacuccucuugcuu	ATATAGATAGCT
ugcugcugucuucuugcu	ATAGATATAGATAGC
Uuguuaacuuuuucccauu	GATATAGATAGC
cgccgccauuucucaacag	TATAGATATAGATAG
	AGATATAGATAG
	ATATAGATATAGATA
	TAGATATAGATA
	TATATAGATATAGAT
	ATAGATATAGAT

TATAGATATAGA

ATATAGATATAG

ATAGCTATATAGATA

AAAAAATAGCTATAT

GTTAAAAAAAATAGC

AGGAAGTTAAAAAAA

AATAAAGGAAGTTAA

AGGAAAATAAAGGAA

GTGTAAGGAAAATAA

ATTTTGTCTAAAACC

GATTTTGTCTAAAAC

TTTTGTCTAAAA

TGATTTTGTCTAAAA

ATTTTGTCTAAA

TTGATTTTGTCTAAA

GATTTTTGTCTAA

TTTGATTTTGTCTAA

TTTTGATTTTGTCTAA

TTTTGATTTTGTCTA

TGATTTTGTCTA

TTGATTTTGTCT

TTTTTGATTTTGTCT

TTTGATTTTGTC

CTTTTTGATTTTGTC

TTTTGATTTTGT

TTTTTGATTTTG

CTTCTTTTTGATTTT

CTTTTTGATTTT

TCTTTTTGATTT

CCTTCCTTCTTTTTG

GAGCACCTTCCTTCT

AATGTGAGCACCTTC

TAAGGAATGTGAGCA

AATTTAAGGAATGTGAGC

TTAAGGAATGTGAGC

TAATTTAAGGAATGTGAG

TTTAAGGAATGTGAG

AAGGAATGTGAG

TTAATTTAAGGAATGTGA

ATTTAAGGAATGTGA

TAAGGAATGTGA

CTTAATTTAAGGAATGTG

AATTTAAGGAATGTG

TTAAGGAATGTG

TAATTTAAGGAATGT

CCTTAATTTAAGGAATGT

TTTAAGGAATGT

TTAATTTAAGGAATG

ATTTAAGGAATG

CTTAATTTAAGGAAT

AATTTAAGGAAT

CCTTAATTTAAGGAA

TAATTTAAGGAA

TCCTTAATTTAAGGA

TTAATTTAAGGA

CTTAATTTAAGG

CCTTAATTTAAG

TGCTGGCAGACTTAC

CATAATGCTGGCAGA

TCATAATGCTGGCAG

TTCATAATGCTGGCA

TTTCATAATGCTGGC

ATTCACTTTCATAATGCTGG

CTTTCATAATGCTGG

TCATAATGCTGG

ACTTTCATAATGCTG

TTCATAATGCTG

CACTTTCATAATGCT

TTTCATAATGCT

TCACTTTCATAATGC

GTTTCATAATGC

TTCACTTTCATAATG

ACTTTCATAATG

ATTCACTTTCATAAT

CACTTTCATAAT	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
GATTCACTTTCATAA	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
TCACTTTCATAA	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
TTCACTTTCATA	CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG
ATTCACTTTCAT	CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG
AGTAAGATTCACTTT	CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG
ACAAAAGTAAGATTC	CAC TTT CAT AAT GCT GG CAC TTT CAT AAT GCT GG
GTTTTACAAAAGTAA	TTT CAT AAT GCT GG TTT CAT AAT GCT GG TTT CAT AAT GCT GG TTT CAT AAT GCT GG TTT CAT AAT GCT GG TTT CAT AAT GCT GG
ATAAAGTTTTACAAA	TTT CAT AAT GCT GG
AAACCATAAAGTTTT	TTT CAT AAT GCT GG
TCCACAAACCATAAA	TTT CAT AAT GCT GG

AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG

GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG

C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG

C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG

A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA

GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A

美國專利第8,759,507號之SEQ ID No 1-30；

美國專利第US 8,486,907號之SEQ ID No 1-211；

表ES2.

疾病	序列	位置	擴展起點之親代	重複次數(正常)	重複次數(突變前)	重複次數(疾病)	體細胞不穩定性
含編碼TNR之疾病							
DRPLA	CAG	*ATN1* (外顯子5)	P	6-35	35-48	49-88	是
HD	CAG	*HTT* (外顯子1)	P	6-29	29-37	38-180	是
OPMD	GCN	*PABPN1* (外顯子1)	P及M	10	12-17	>11	在所測試之組織

(下視丘)中未發現

SCA1	CAG	*ATXN1* (外顯子8)	P	6-39	40	41-83	是
SCA2	CAG	*ATXN2* (外顯子1)	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3 (馬查多-約瑟夫病)	CAG	*ATXN3* (外顯子8)	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	CACNA1A (外顯子47)	P	<18	19	20-33	未發現
SCA7	CAG	*ATXN7* (外顯子3)	P	4-17	28-33	>36 至>460	是
SCA17	CAG	*TBP* (外顯子3)	P > M	25-42	43-48	45-66	是
SMBA	CAG	*AR* (外顯子1)	P	13-31	32-39	40	未發現
含非編碼TNR之疾病							
DM1	CTG	*DMPK* (3' UTR)	M	5-37	37-50	<50	是
DM2	CCTG	*CNBP* (內含子1)	不確定	<30	31-74	75-11,000	是
FRAX-E	GCC	*AFF2* (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN* (內含子1)	隱性	5-30	31-100	70-1,000	是
FXS	CGG	*FMR1* (5' UTR)	M	6-50	55-200	200-4,000	是
HDL2	CTG	*JPH3* (外顯子2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	*ATXN8OS* (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	*ATXN10*(內含子9)	M及P (M有較小變化)	10-29	29-400	400-4,500	是
SCA12	CAG	*PPP2R2B* (5' UTR)	M及P (P更不穩定)	7-28	28-66	66-78	未發現

AFF2：AF4/FMR2家族成員2；*AR*：雄激素受體；*ATN1*：atrophin 1；ATXN：ataxin；*ATXN8OS*：ATXN8相反股(非蛋白質編碼)；*CACNA1A*：鈣通道，電壓相關性，P/Q類型，α1A次單元；*CNBP*：CCHC型鋅指核酸結合蛋白；DM：肌強直性營養不良；*DMPK*：肌強直性營養不良蛋白激酶；DRPLA：齒狀核紅核蒼白球丘腦下部萎縮；*FMR1*：X脆折智力遲鈍1；FRAX-E：與FRAXE相關的X性聯智力遲鈍；FRDA：弗雷德里希共濟失調；*FXN*：共濟蛋白；FXS：X脆折症候群；FXTAS：X脆折相關的顫抖/共濟失調症候群；HD：亨廷頓氏病；HDL2：2型類亨廷頓氏病；*HTT*：亨廷頓蛋白；*JPH3*：junctophilin 3；M：母本；OPMD：眼咽型肌肉萎縮症；P：父本；*PABPN1*：聚(A)結合蛋白核1；*PPP2R2B*：蛋白磷酸酶2調節次單元B；SCA：脊髓小腦失調；SMBA：脊髓性肌肉延髓萎縮；*TBP*：TATA盒結合蛋白；TNR：三核苷酸重複。

表ES3.

		共濟失調毛細管擴張症	ATM
		β-地中海貧血症	HBB
		癌症	BRCA2
		CDG1A[2]	PMM2
		先天性腎上腺機能不全	CYP11A
		囊腫性纖維化	CFTR
巴-比氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)	*BBS1*	杜興氏肌肉萎縮症	DMD
β-地中海貧血症	*HBB*	福山型先天性肌肉萎縮症(Fukuyama congenital muscular dystrophy；FCMD)	FKTN
癌症	*BRCA1*	生長激素不敏感	GHR
	PTCH1	HPABH4A[2]	PTS
囊腫性纖維化	*CFTR*	何奇森-吉爾福德早老症(Hutchinson-Gilford progeria；HGPS)	LMNA
杜興氏肌肉萎縮症	*DMD*	MLC1[2]	MLC1
第七因素缺陷	*F7*	甲基丙二酸尿	MUT
家族性自主神經障礙	*IKBKAP*	肌病與乳酸中毒	ISCU
範康尼氏貧血(Fanconi anemia)	*FANCC*	強直性肌營養不良	CLC1
A型血友病	*F9*	神經纖維瘤	NF1
丙酸血症	*PCCA*	C型尼曼-皮克病(Niemann-Pick type C)	NPC1
色素性視網膜炎	*RHO*	丙酸血症	PCCB
	RPGR	尤塞氏症候群(Usher syndrome)	USH1C
		阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)/FTDP-17滔蛋白病變(Taupathies)	MAPT
		癌症	BCL2L1
			FGFR1
			MCL1
			MDM2

無纖維素原血症	*FGB*			多發性
癌症	*BRCA1*			PKM
丙酸血症	*PCCA*			MST1R
神經纖維瘤	*NF1*			USP5
1型眼白化病	*GRP 143*	脊髓性肌萎縮		SMN2
阿茲海默氏病	*BACE1*			
癌症	*CDKN1A*			
	ERBB2			
	FLT1			
	HNRNPH1			
	KDR			
	MYC			
	多發性			
	PHB			
	SRA1			
	STAB			
	TERT			
	WT1	杜興氏肌肉萎縮症		DMD
FHBL/動脈粥樣硬化[2]	*APOB*			
免疫反應	*CD40*			
發炎性疾病	*TNFRSF1B*			
	IL5RA			
流感病毒	*TMPRSS2*	營養不良大皰性表皮鬆懈		COL7A1
肌肉萎縮病	*MSTN*			
1型脊髓小腦失調	*ATXN1*	三好氏肌病(Miyoshi myopathy)		DYSF

基因	作用	疾病	變異體位置	對剪接/蛋白質之影響
修改疾病表型				
CFTR	順式	囊腫性纖維化	*CFTR*內含子8中之(TG)n及Tn多形現象	影響外顯子9之跳過量
MCAD	順式	中鏈醯基-CoA脫氫酶缺乏症	外顯子5內之ESS	阻止致病性ESE突變之作用
SCN1A	順式	對抗癲癇劑之易感性	新生兒替代性外顯子之5'剪接位點	增加新生兒替代性外顯子之使用
CFTR	順式及反式	囊腫性纖維化	內含子19中之點突變形成可變剪接的84-核苷酸外顯子	隱藏外顯子之可變包含量影響嚴重程度
IKBKAP	*反式*	家族性自主神經障礙	n/a	在識別突變型5'剪接位點方面的組織特異性差異
Scn8a	*順式及反式*	神經病症(小鼠)	外顯子3之5'剪接位點內之4-bp缺失	經Scnml修飾之5'剪接位點突變
與疾病易感性有關				
IRFS	*順式*	全身性紅斑性狼瘡症(SLE)	替代性啟動子之間的一個SNP形成5'剪接位點	SNP形成5'剪接位點及新的第一外顯子

CTLA4	順式	自體免疫疾病	3' UTR (外顯子4)中之二個SNP	外顯子3跳過增加；可溶性同功異型物減少
NCAM1	順式	躁鬱症	二個SNP，一個在替代性外顯子簇內	所分泌之剪接變異體之表現降低
ERBB4	順式	精神分裂症	內含子12中之一個SNP及分別與外顯子16及26之剪接有關的外顯子3附近的SNP	外顯子16及26之使用增加
OLR1	順式	心肌梗塞	六個SNP；三個在內含子4中，二個在內含子5中，一個在外顯子6中之3' UTR中	跳過外顯子5產生細胞凋亡作用減少的同功異型物
OAS1	順式	1型糖尿病	內含子6 AG→AA變異體使3'剪接位點發生1個核苷酸位移，改變了閱讀框架	SNP使剪接位點移動1個核苷酸，產生較長蛋白質
TNNT2	順式	心肥大	5-bp缺失影響內含子3剪接位點	導致E4跳過(袖珍基因分析)
GPRA	順式	哮喘	替代性位點遠側的三個SNP	更遠側二個末端外顯子之使用增加
MAPT	順式	滔蛋白病變	238-bp插入至內含子9中	外顯子10包含增強
PTPRC (CD45)	順式	免疫功能改變	A138G多形現象外顯子6	外顯子6跳過增強
PTPRC (CD45)	順式	多發性硬化症	C77G多形現象外顯子4	外顯子4包含增強
LDLR	順式	膽固醇升高	C688T多形現象外顯子12	外顯子12跳過增強
SFRS8	反式	哮喘	n/a	無報導

剪接因子[a]	OMIM數目[b]	疾病相關性[c]
CUG三聯體重複序列，RNA結合蛋白1；CUGBP1 (CUGBP；NAB50；BRUNOL2)	601074	強直性肌營養不良(DM)
CUG三聯體重複序列，RNA結合蛋白2；CUGBP2 (ETR3)	602538	強直性肌營養不良(DM)
FUS互作蛋白1；FUSIP1 (TASR (1或2)；SRp38；SRRp40；NSSR)	605221	白血病及肉瘤
融合，源自12-16易位；惡性脂肪肉瘤；FUS (*TLS*)	137070	脂肪肉瘤，急性骨髓白血病(AML)
肝糖合成酶激酶3-β；GSK3B (GSK-3β)	605004	阿茲海默氏病(AD)
羥甲基戊二醯輔酶Ala (HMGAla) (HMG-I)	600701	阿茲海默氏病(AD)
肌盲樣蛋白1；MBNL1 (MBNL)	606516	強直性肌營養不良(DM)
肌盲樣蛋白2；MBNL2 (MBLL)	607327	強直性肌營養不良(DM)
肌盲樣蛋白3；MBNL3 (MBXL)	300413	強直性肌營養不良(DM)
神經腫瘤腹側抗原1；NOVA1 (Ri Ag)	602157	腫瘤伴生徵候群
前體mRNA加工因子3，釀酒酵母	607301	色素性視網膜炎

(*Saccharomyces cerevisiae*)，PRPF3之同源物(PRP3；HPRP3)		
前體mRNA加工因子31，釀酒酵母，PRPF31之同源物(PRP31)	606419	色素性視網膜炎
前體mRNA加工因子8，釀酒酵母，PRPF8之同源物(PRP8 PRPC8 U5 snRNP特異性蛋白，220-K；p220)	607300	色素性視網膜炎
RNA結合基元蛋白，Y染色體家族1，成員A1；RBMY1A1 (RBMY；RBM1；RBM2；YRRM1；YRRM2)	400006	精子缺乏症(Azospermia)
剪接因子HCC1 (HCC1.3；HCC1.4)	604739	肝細胞癌
剪接因子，富含脯胺酸及麩醯胺酸之SFPQ (PSF)	605199	乳頭狀腎細胞癌
運動神經元存活蛋白1，短鏈聚合：SMN1 (SMN；SMNT；T-BCD541)	600354	脊髓性肌萎縮
運動神經元存活蛋白2，有中節的：SMN2 (SMNC；C-BCD541)	601627	脊髓性肌萎縮
腫瘤蛋白p73樣：TP73L p(63)	603273	海-韋症候群(Hay-Wells syndrome)

疾病	人類目標基因	基因缺陷	治療模式	途徑
癌症	BRCA1	剪接位點突變	ASO	校正異常剪接
癌症	PTCH1	剪接位點突變	ASO	校正異常剪接
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	剪接位點突變	ASO	校正異常剪接
共濟失調毛細管擴張症	ATM	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
β-地中海貧血症	HBB	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
癌症	BRCA2	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
CDG1A	PMM2	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
先天性腎上腺機能不全	CYP11A	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
囊腫性纖維化	CFTR	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
福山型先天性肌肉萎縮症(FCMD)	FKTN	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
生長激素不敏感	GHR	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
HPABH4A	PTS	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
何奇森-吉爾福德早老症(HGPS)	LMNA	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
MLC1	MLC1	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
甲基丙二酸尿	MUT	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
肌病與乳酸中毒	ISCU	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
強直性肌營養不良	CLC1	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
神經纖維瘤	NF1	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
C型尼曼-皮克病	NPC1	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接

丙酸血症	PCCB	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
尤塞氏症候群	USH1C	隱藏剪接位點	ASO	校正異常剪接
無纖維素原血症	FGB	調控序列突變	ASO	校正異常剪接
癌症	BRCA1	調控序列突變	ASO	校正異常剪接
丙酸血症	PCCA	調控序列突變	ASO	校正異常剪接
1型眼白化病	GRP143	調控序列突變	ASO	校正異常剪接
阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	BCL2L1	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	FGFR1	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	MCL1	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	MDM2	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	PKM	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	MST1R	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
癌症	USP5	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
脊髓性肌萎縮	SMN2	替代性剪接失調	ASO	校正異常剪接
阿茲海默氏病	BACE1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	ERBB2	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	FLT1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	HNRNPH1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	KDR	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	SRA1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	STAT3	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	TERT	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
癌症	WT1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
FHBL/動脈粥樣硬化	APOB	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
免疫反應	CD40	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
發炎性疾病	TNFRSF1B	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
發炎性疾病	IL5RA	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
流感病毒	TMPRSS2	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
肌肉萎縮病	MSTN	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
1型脊髓小腦失調	ATXN1	有害基因表現	ASO	阻斷有害基因表現
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	RNA重新框定	ASO	RNA重新框定
營養不良大皰性表皮鬆懈	COL7A1	RNA重新框定	ASO	RNA重新框定
三好氏肌病	DYSF	RNA重新框定	ASO	RNA重新框定

β-地中海貧血症	HBB	剪接位點突變
阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	替代性剪接失調
脊髓性肌萎縮	SMN2	替代性剪接失調
營養不良大皰性表皮鬆懈	COL7A1	RNA重新框定
家族性自主神經障礙	IKBKAP	剪接位點突變
囊腫性纖維化	CFTR	隱藏剪接位點
神經纖維瘤	NF1	調控序列突變

阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	替代性剪接失調
癌症	多發性	替代性剪接失調
脊髓性肌萎縮	SMN2	替代性剪接失調
癌症	CDKN1A	有害基因表現
癌症	MYC	有害基因表現
癌症	多發性	有害基因表現
癌症	PHB	有害基因表現
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	RNA重新框定
囊腫性纖維化	CFTR	剪接位點突變
第七因素缺陷	F7	剪接位點突變
範康尼氏貧血	FANCC	剪接位點突變
A型血友病	F9	剪接位點突變
丙酸血症	PCCA	剪接位點突變
色素性視網膜炎	RHO	剪接位點突變
色素性視網膜炎	RPGR	剪接位點突變
脊髓性肌萎縮	SMN2	替代性剪接失調
巴-比氏症候群	BBS1	剪接位點突變

疾病	人類目標基因	治療	階段
巴-比氏症候群	BBS1	U1/U6 snRNA*	患者細胞
β-地中海貧血症	HBB	PTM	袖珍基因
癌症	BRCA1	ASO	袖珍基因
癌症	PTCH1	ASO	袖珍基因
囊腫性纖維化	CFTR	U1 snRNA*	袖珍基因
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	ASO	犬科動物模型
第七因素缺陷	F7	U1 snRNA*	袖珍基因
家族性自主神經障礙	IKBKAP	SM	患者
範康尼氏貧血	FANCC	U1 snRNA*	患者細胞
A型血友病	F9	U1 snRNA*	袖珍基因
丙酸血症	PCCA	U1 snRNA*	患者細胞
色素性視網膜炎	RHO	U1 snRNA*	袖珍基因
色素性視網膜炎	RPGR	U1 snRNA*	患者細胞
共濟失調毛細管擴張症	ATM	ASO	患者細胞
β-地中海貧血症	HBB	ASO	小鼠模型
癌症	BRCA2	ASO	袖珍基因
CDG1A	PMM2	ASO	患者細胞
先天性腎上腺機能不全	CYP11A	ASO	袖珍基因
囊腫性纖維化	CFTR	ASO	細胞株
囊腫性纖維化	CFTR	SM	患者細胞
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	ASO	患者細胞
福山型先天性肌肉萎縮症(FCMD)	FKTN	ASO	小鼠模型
生長激素不敏感	GHR	ASO	袖珍基因
HPABH4A	PTS	ASO	患者細胞
何奇森-吉爾福德早老症(HGPS)	LMNA	ASO	小鼠模型

MLC1	MLC1	ASO	袖珍基因
甲基丙二酸尿	MUT	ASO	患者細胞
肌病與乳酸中毒	ISCU	ASO	患者細胞
強直性肌營養不良	CLC1	ASO	小鼠模型
神經纖維瘤	NF1	ASO	患者細胞
C型尼曼-皮克病	NPC1	ASO	患者細胞
丙酸血症	PCCB	ASO	患者細胞
尤塞氏症候群	USH1C	ASO	小鼠模型
無纖維素原血症	FGB	ASO	袖珍基因
癌症	BRCA1	ASO	活體外
丙酸血症	PCCA	ASO	患者細胞
神經纖維瘤	NF1	SM	患者細胞
1型眼白化病	GRP143	ASO	患者細胞
阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	ASO	細胞株
阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	PTM	袖珍基因
阿茲海默氏病/FTDP-17滔蛋白病變	MAPT	SM	細胞株
癌症	BCL2L1	ASO	小鼠模型
癌症	FGFR1	ASO	細胞株
癌症	MCL1	ASO	細胞株
癌症	MDM2	ASO	細胞株
癌症	多發性	SM	細胞株
癌症	PKM	ASO	細胞株
癌症	MST1R	ASO	細胞株
癌症	USP5	ASO	細胞株
脊髓性肌萎縮	SMN2	ASO	臨床
脊髓性肌萎縮	SMN2	SM	臨床試驗
脊髓性肌萎縮	SMN2	U1 snRNA*	袖珍基因
脊髓性肌萎縮	SMN2	PTM	小鼠模型
阿茲海默氏病	BACE1	ASO	細胞株
癌症	CDKN1A	SM	細胞株
癌症	ERBB2	ASO	細胞株
癌症	FLT1	ASO	小鼠模型
癌症	HNRNPH1	ASO	患者細胞
癌症	KDR	ASO	小鼠模型
癌症	MYC	SM	細胞株
癌症	多發性	SM	臨床試驗I期，E7107
癌症	PHB	SM	細胞株
癌症	SRA1	ASO	細胞株
癌症	STAT3	ASO	小鼠模型
癌症	TERT	ASO	細胞株
癌症	WT1	ASO	細胞株
FHBL/動脈粥樣硬化	APOB	ASO	細胞株
免疫反應	CD40	ASO	細胞株

發炎性疾病	TNFRSF1B	ASO	小鼠模型
發炎性疾病	IL5RA	ASO	細胞株
流感病毒	TMPRSS2	ASO	細胞株
肌肉萎縮病	MSTN	ASO	小鼠模型
1型脊髓小腦失調	ATXN1	ASO	細胞株
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	ASO	臨床
杜興氏肌肉萎縮症	DMD	SM	細胞株
營養不良大皰性表皮鬆懈	COL7A1	ASO	外植體
營養不良大皰性表皮鬆懈	COL7A1	PTM	患者細胞
三好氏肌病	DYSF	ASO	患者細胞

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物以比在改變目標轉錄物之剪接方面具有類似作用的其他方面類似的參考寡核苷酸組合物的劑量及/或頻率低的劑量及/或頻率投與。在一些實施例中，立體控制寡核苷酸組合物以比在改變目標轉錄物之剪接方面具有類似作用的其他方面類似的立體無規參考寡核苷酸組合物的劑量及/或頻率低的劑量及/或頻率投與。必要時，所提供之組合物由於其較低毒性，亦可以較高劑量/頻率投與。

在一些實施例中，本發明認識到，寡核苷酸及其組合物之例如活性、毒性等特性可藉由化學修飾及/或立體化學最佳化。在一些實施例中，本發明提供用於經由化學修飾及立體化學使寡核苷酸特性最佳化的方法。在一些實施例中，本發明提供具有低毒性之寡核苷酸及其組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供具有低毒性及增強的活性(例如，目標抑制效率、特異性、裂解速率、裂解模式等)的寡核苷酸及其組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供具有改良的蛋白質結合概況的寡核苷酸及其組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供具有改良的蛋白質結合概況及增強的活性的寡核苷酸及其組合物及方法。在一些實施例中，本發明提供具有改良的傳遞及增強的活性的寡核苷酸及其組合物及方法。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法具有低毒性，例如當相比於參考組合物時。如此項技術中廣泛已知，寡核苷酸在投與至

例如細胞、組織、生物體等中時可誘導毒性。在一些實施例中，寡核苷酸可誘導不當免疫反應。在一些實施例中，寡核苷酸可誘導補體活化。在一些實施例中，寡核苷酸可誘導補體替代路徑之活化。在一些實施例中，寡核苷酸可誘導發炎。補體系統尤其具有強細胞溶解活性，此可損傷細胞且因此應該加以調節以減小潛在損傷。在一些實施例中，寡核苷酸誘導之血管損傷為在研發寡核苷酸之例如醫藥用途中頻頻發生的挑戰。在一些實施例中，當投與高劑量寡核苷酸時，主要發炎源涉及替代補體級聯之活化。在一些實施例中，補體活化為與含硫代磷酸酯之寡核苷酸相關的常見挑戰，且亦存在硫代磷酸酯之一些序列誘導先天性免疫細胞活化的可能。在一些實施例中，細胞因子釋放與寡核苷酸之投與相關。舉例而言，在一些實施例中，觀察到介白素-6 (IL-6)單核細胞化學引誘蛋白(MCP-1)及/或介白素-12 (IL-12)增加。參見例如Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicol Pathol.*, 43: 78-89, 2015；及Engelhardt等人, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. *Toxicol Pathol.* 43: 935-944, 2015。

藉由控制化學修飾及/或立體化學，本發明提供改良的寡核苷酸組合物及方法。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含化學修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含鹼基修飾、糖修飾、核苷酸間鍵聯修飾或其任何組合。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含鹼基修飾。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含糖修飾。在一些實施例中，所提供之寡

核苷酸包含糖部分上之2'修飾。在一些實施例中，本發明證明，2'修飾可降低毒性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及一或多個天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，本發明證明，將一或多個天然磷酸酯鍵聯併入包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯的寡核苷酸中可降低毒性。可將天然磷酸酯鍵聯併入寡核苷酸之各個位置中。在一些實施例中，將天然磷酸酯鍵聯併入至翼區或接近5'或3'端之區域中。在一些實施例中，將天然磷酸酯鍵聯併入寡核苷酸之中間。在一些實施例中，將天然磷酸酯鍵聯併入核心區中。在一些實施例中，本發明證明，立體化學單獨或與化學修飾組合可調節毒性。在一些實施例中，本發明證明，立體化學單獨或與化學修飾組合可調節免疫反應。在一些實施例中，本發明證明，立體化學單獨或與化學修飾組合可調節補體活化。出乎意料地發現，個別立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物可具有相比於相應立體無規組合物及/或另一個別立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物而言顯著不同的毒性概況，例如補體活化。舉例而言，參見圖1至圖5。在一些實施例中，本發明證明，立體化學單獨或與化學修飾組合可調節經由替代路徑之補體活化。例示性化學修飾、立體化學及其模式詳述於本發明中，且其可以組合形式使用。例示性組合物及方法亦詳述於本發明中。一般熟習此項技術者瞭解，相對於參考組合物而言，本文中所述之方法及組合物可用於增加或減少免疫反應，包括補體活化。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與所提供之包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，其特徵在於毒性相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物為對掌性受控的且其特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之糖部分且組合物之特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者的參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包括一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯；

其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相對於寡核苷酸包含較少天然磷酸酯鍵聯之其他類似參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包括一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯；

其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相

對於寡核苷酸不包含天然磷酸酯鍵聯之其他類似參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與寡核苷酸組合物，其中複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之糖部分且組合物之特徵在於，相對於相同共同核苷酸序列但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者的參考寡核苷酸組合物而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物的步驟，該等寡核苷酸各自具有共同鹼基序列且包含經修飾之糖部分，其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相對於包含具有相同共同鹼基序列但不具有經修飾之糖部分的參考的複數個寡核苷酸之其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物的步驟，該等寡核苷酸各自具有共同鹼基序列且包含一或多個天然磷酸酯鍵聯及一或多個經修飾之磷酸酯鍵聯，其中寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相比於包含具有相同共同鹼基序列但不具有天然磷酸酯鍵聯之參考的複數個寡核苷酸之其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含向個體投與對掌性受控寡核苷酸組合物之步驟，其中對掌性受控寡核苷酸組合物之特徵在於，當在至少一個分析中測試時，相比於包括不同對掌性受控寡核苷酸組

合物或立體無規寡核苷酸組合物，包含具有相同鹼基序列之寡核苷酸的其他方面類似的參考組合物的觀察結果而言，毒性降低。

在一些實施例中，毒性降低為或包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低為或包含補體活化降低。在一些實施例中，毒性降低包含經由替代路徑之補體活化降低。在一些實施例中，可經由量測補體活化程度來評定毒性。在一些實施例中，在偵測蛋白質之分析中觀察到補體活化改變，該蛋白質之含量在補體活化後改變。在一些實施例中，在偵測一或多種完全活化相關產物的存在情況、絕對含量及相對含量的分析中觀察到補體活化改變。在一些實施例中，觀察血清中的補體活化。在一些實施例中，觀察人血清中之補體活化。在一些實施例中，觀察靈長類動物血清中的補體活化。在一些實施例中，觀察猴血清中的補體活化。

在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過60分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過50分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過40分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過30分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過25分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過20分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過15分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過10分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過9分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過8分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過7分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不

超過6分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過5分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過4分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過3分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過2分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過1分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過30秒量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過20秒量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過10秒量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後不超過5秒量測補體活化。

在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後5分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後10分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後15分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後20分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後25分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後30分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後35分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後40分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後45分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後50分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後55分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後60分鐘量測補體活化。在一些實施例中，在投與寡核苷酸之後的多個時間點，例如在投與寡核苷酸之後選自5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110及120分鐘的二個或更多個時間點量測補體活化。

在一些實施例中，補體活化降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些實施例中，補體活化降低至少5%。在一些實施例中，補體活化降低至少10%。在一些實施例中，補體活化降低至少15%。在一些實施例中，補體活化降低至少20%。在一些實施例中，補體活化降低至少25%。在一些實施例中，補體活化降低至少30%。在一些實施例中，補體活化降低至少35%。在一些實施例中，補體活化降低至少40%。在一些實施例中，補體活化降低至少45%。在一些實施例中，補體活化降低至少50%。在一些實施例中，補體活化降低至少55%。在一些實施例中，補體活化降低至少60%。在一些實施例中，補體活化降低至少65%。在一些實施例中，補體活化降低至少70%。在一些實施例中，補體活化降低至少75%。在一些實施例中，補體活化降低至少80%。在一些實施例中，補體活化降低至少85%。在一些實施例中，補體活化降低至少90%。在一些實施例中，補體活化降低至少95%。在一些實施例中，補體活化降低至少96%。在一些實施例中，補體活化降低至少97%。在一些實施例中，補體活化降低至少98%。在一些實施例中，補體活化降低至少99%。在一些實施例中，補體活化降低至與陰性對照相同程度，該陰性對照例如水、不誘導補體活化之緩衝液等。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法減少注射位點發炎。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法減少所誘導的血管損傷。

可用以評估毒性之標誌物為此項技術中廣泛已知的，舉例而言，CH50 (總補體)、補體裂解產物(例如，Bb、C3a、C5a等)、MCP-1及CRP、血纖維蛋白原、結合球蛋白、球蛋白、蛋白尿、白蛋白尿、血管生

成素-2、內皮素-1、E選擇素、血小板反應蛋白-1、血管內皮生長因子α、鈣調理蛋白-1、金屬蛋白酶1之組織抑制劑、脂質運載蛋白2、細胞因子誘導之嗜中性白血球化學引誘劑1、α-1酸醣蛋白1、總氧化氮、馮威里氏因子(Von Willebrands factor)、細胞間黏附分子(ICAM)、血管細胞黏附分子-1 (VCAM-1)、介白素、單核細胞趨化蛋白-1、血清澱粉狀蛋白A、CRP、血纖維蛋白原、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1、小窩蛋白(caveolin)、基質金屬蛋白酶(MMP-1、MMP-3及MMP-9)、血管內皮生長因子、凝血調節蛋白、E-選擇素、P-選擇素、補體路徑分析及其他發炎性標誌物(亦即，CRP、MCP-1、MMP-3及/或其他細胞因子或趨化因子)、內皮活化標誌物(例如，VCAM)等。舉例而言，參見Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicol Pathol.*, 43: 78-89, 2015；Engelhardt等人, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. *Toxicol Pathol.* 43: 935-944, 2015等。在一些實施例中，標誌物為補體路徑中之蛋白質。在一些實施例中，標誌物為替代補體路徑中之蛋白質。在一些實施例中，標誌物為在完全活化期間產生的蛋白質。在一些實施例中，標誌物為在經由替代路徑之完全活化期間產生的蛋白質。在一些實施例中，標誌物係選自C3a、Bb、C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8及C9。在一些實施例中，標誌物係選自C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8及C9。在一些實施例中，標誌物係選自C3a、C4a、C5a及Bb。在一些實施例中，標誌物為C3a或Bb。在一些實施例中，標誌

物為C3a。在一些實施例中，標誌物為Bb。

例示性分析為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於)本發明及以下各者中所述之彼等分析：US2002/0082227；Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicol Pathol.*, 43: 78-89, 2015；Engelhardt等人, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. *Toxicol Pathol.* 43: 935-944, 2015等。

本發明證明，個別立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物可具有不同的補體活化概況。在一些實施例中，全為硫代磷酸酯鍵聯且中間含單一*R*p之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物可展現相對較高的補體活化。如本發明中所提供，可使用各種方法來降低此等寡核苷酸之相對較高的補體活化，包括(但不限於)引入一或多個天然磷酸酯鍵聯。舉例而言，參見圖4及圖5。

因為特性改良，例如低毒性、高活性等，所以所提供之寡核苷酸及其組合物特別適用於治療各種疾病。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及/或方法特別適用於減少補體系統中所涉及的目標。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及/或方法特別適用於藉由降低補體系統中之目標含量來降低補體活化，因為相比於參考寡核苷酸、組合物及/或其方法而言，所提供之寡核苷酸、組合物及/或方法本身僅誘導低(若存在)補體活化。在一些實施例中，補體系統中所涉及的目標為C1、C1a、C1r、C1s、C1q、MASP-1、MASP-2、C3、C3轉化酶、C3a、

C3b、C3aR、C4b、C5、C5a、C5aR、因子B、因子D、凝血酶、纖維蛋白溶酶、胰舒血管素(Kallikrein)或因子XIIa。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及/或方法可改善相關疾病之治療，該等疾病諸如神經發炎及神經退化、肌肉發炎、脫髓鞘、血管炎及腎炎。在一些實施例中，疾病為與補體相關的罕見疾病；舉例而言，參見Reis等人, Applying complement therapeutics to rare diseases, Clinical Immunology (2015), doi: 10.1016/j.clim.2015.08.009。在一些實施例中，本發明提供靶向C5之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，所提供之組合物為靶向C5之siRNA組合物。在一些實施例中，本發明提供靶向因子B之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，本發明提供用於治療狼瘡性腎炎的靶向因子B的組合物及方法。用於靶向因子B之例示性鹼基序列包括(但不限於)在Grossman等人 Inhibition of the alternative complement pathway by antisense oligonucleotides targeting complement factor B improves lupus nephritis in mice. *Immunobiology*. 2015年8月10日. pii: S0171-2985(15)30041-3. doi: 10.1016/j.imbio.2015.08.001中所述之彼等。

在一些實施例中，本發明提供用於調節寡核苷酸之蛋白質結合特性的方法，例如藉由調整寡核苷酸之化學修飾及/或立體化學。例示性化學修飾、立體化學及其組合詳述於本發明中。在一些實施例中，本發明提供蛋白質結合概況改良的寡核苷酸及其組合物。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，該組合物展現蛋白質結合改變，如相比於包含複數個各自亦具有共同鹼基序列但在結構上與第一複數個寡核苷酸不同的寡核苷酸之參考組合物而言，不同之處在於：

參考的複數個寡核苷酸內之個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸的結構與由該組合物之複數個寡核苷酸表示之結構不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸組合物，其特徵在於蛋白質結合相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言改變。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及組合物增加有利蛋白質結合。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及組合物減少有害蛋白質結合。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及組合物增加有利蛋白質結合且減少有害蛋白質結合。

在一些實施例中，改良的蛋白質結合概況使得所提供之寡核苷酸及組合物的毒性降低且活性改良。在一些實施例中，與補體路徑之陰性調控因子的結合減少有助於降低補體活化。在一些實施例中，與某些蛋白質之結合降低係與較低毒性及/或較佳活性相關。在一些實施例中，與某些蛋白質之結合增加有助於達成較低毒性及/或較佳活性。

寡核苷酸與各種蛋白質(例如血清蛋白、硫酸肝素結合蛋白、細胞內蛋白等)之結合可使用本發明中所提供之寡核苷酸、組合物及方法調節。例示性蛋白質包括(但不限於)白蛋白、補體因子H、因子IX、ApoE、凝血酶、因子VIIIa、肝素輔因子II、α-2巨球蛋白、纖維母細胞生長因子1、纖

維母細胞生長因子2、肝細胞生長因子/分散因子、血管內皮生長因子、高速泳動群蛋白B1、親環素B、IL-8 (CXCL8)、血小板因子4 (CXCL4)、基質細胞衍生因子-1 (CXCL12)、單核細胞化學引誘蛋白-1 (CCL2)、纖維母細胞生長因子受體1、神經纖毛蛋白-1、晚期糖基化終點產物受體、受體蛋白酪胺酸磷酸酶σ、Slit-2、ROBO1、凝血酶、抗凝血酶、蛋白C抑制劑、澱粉樣蛋白前驅蛋白1、血小板反應蛋白-1、磷脂結合蛋白A2、PDGF BB、PC4/Sub1、RNF163/ZNF9、Ku70、Ku80、TCP1-α、TCP1-β、TCP1-ε、TCP1-γ、TCP1-θ、TCP1-δ、HSP90-AA1、HSP90-AB、HSP70-5/GRP78、HSPA1L、HSC70、ACTB、TBBB2C、波形蛋白(Vimentin)、CArG結合因子、DHX30、EIF2S2、EIF4H、GRSF1、hnRNP D1L、hnRNPA1、hnRNPA2、hnRNPH1、hnRNPK、hnRNPQ、hnRNPU、hnRNPUL、ILF2、ILF3、KHSRP、La/SSB、NCL、NPM1、P54nrb、PSF、PSPC1、RHA、YBX1、ACLY、VARS、ANXA2、NDKA、胸腺嘧啶核苷酸激酶、JKBP1 δ6、SHMT2、LRPPRC、NARS、ATAD3A、KCTD12、CD4、GP120、aMb2 (Mac-1)、VDAC-1、Ago2 PAZ域、RAGE、AIM2、DHX36、DHX9、DDX41、IFI16、RIG-I、MDA5、LRRFIP1、DLM-1/ZBP1、TREX1、Laminin、層黏連蛋白及纖維結合蛋白。在一些實施例中，複數個寡核苷酸或寡核苷酸組合物可同時調節與多個蛋白質之結合，包括維持與一組蛋白質相同的結合程度，降低與另一組蛋白質之結合程度，及/或增加與又一組蛋白質之結合程度。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法使得與一或多個血清蛋白之結合增加。在一些實施例中，血清蛋白為白蛋白。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法使得與一或多個硫酸肝素結合

蛋白之結合減少。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法使得與一或多個因子H之結合減少。

在一些實施例中，蛋白質結合減少超過10%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過20%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過30%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過40%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過50%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過60%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過70%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過75%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過80%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過85%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過90%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過91%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過92%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過93%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過94%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過95%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過96%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過97%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過98%。在一些實施例中，蛋白質結合減少超過99%。

在一些實施例中，蛋白質結合增加超過10%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過20%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過30%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過40%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過50%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過60%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過70%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過80%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過90%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過100%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過150%。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過2倍。在一些實施例中，蛋白質結

合增加超過3倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過4倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過5倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過6倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過7倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過8倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過9倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過10倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過15倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過20倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過25倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過30倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過35倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過40倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過45倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過50倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過60倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過70倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過80倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過90倍。在一些實施例中，蛋白質結合增加超過100倍。

在一些實施例中，本發明提供用於評定蛋白質結合之分析。在一些實施例中，蛋白質結合可藉由與白蛋白之結合來評定。在一些實施例中，蛋白質結合可藉由與BSA之結合來評定。在一些實施例中，可活體外評定蛋白質結合。其他適合的分析為此項技術中廣泛已知的。

可改良蛋白質結合概況之化學修飾、立體化學及其組合詳述於本發明中。在一些實施例中，較多經修飾之核苷酸間鍵聯可增加蛋白質結合。在一些實施例中，較多硫代磷酸酯鍵聯可增加蛋白質結合。在一些實施例中，較少經修飾之核苷酸間鍵聯可減少蛋白質結合。在一些實施例中，較少硫代磷酸酯鍵聯可減少蛋白質結合。在一些實施例中，較多*S*p對掌性核苷酸間鍵聯增加蛋白質結合。在一些實施例中，較少*S*p對掌性核苷酸間鍵

聯減少蛋白質結合。在一些實施例中，較多經修飾之鹼基增加蛋白質結合。在一些實施例中，較少經修飾之鹼基減少蛋白質結合。在一些實施例中，一種類型糖修飾相比於另一類型可增加蛋白質結合。在一些實施例中，增加的2'-MOE含量當相比於2'-OMe時，減少蛋白質結合。本發明提供化學修飾及/或立體化學模式之大量組合以改良蛋白質結合概況。在一些實施例中，本發明提供化學修飾及/或立體化學模式之大量組合以改良蛋白質結合概況，且同時提供較低毒性及/或較佳活性。具有此等修飾、立體化學或其組合之例示性寡核苷酸及組合物在此描述於本發明中。

寡核苷酸至目標之傳遞可得益於改良的蛋白質結合概況。在一些實施例中，與某些蛋白質之結合特性改良有助於寡核苷酸運輸至目標細胞、組織、器官或生物體。在一些實施例中，與某些蛋白質之結合特性改良促使寡核苷酸自蛋白質及其他分子釋放，使得其可執行其生物功能，包括與目標核酸序列雜交、抑制目標核酸序列之功能、使目標核酸序列裂解等。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法使得寡核苷酸之吸收改良。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法使得寡核苷酸之吸收改良。

在一些實施例中，本發明提供一種方法，其包含投與包含第一複數個寡核苷酸之組合物，該組合物展現傳遞改良，如相比於包含複數個各自亦具有共同鹼基序列但在結構上與第一複數個寡核苷酸不同的寡核苷酸之參考組合物而言，不同之處在於：

參考的複數個寡核苷酸內之個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸的結構與由該組合物

之複數個寡核苷酸表示之結構不同；及/或

參考的複數個寡核苷酸內之至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，本發明提供一種投與包含第一複數個具有共同核苷酸序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物的方法，改良包含：

投與包含第一複數個寡核苷酸之寡核苷酸，其特徵在於傳遞相對於相同共同核苷酸序列之參考寡核苷酸組合物而言改良。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法提供改良的全身傳遞。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸、組合物及方法提供改良的細胞質傳遞。在一些實施例中，改良的傳遞係至細胞群體。在一些實施例中，改良的傳遞係至組織。在一些實施例中，改良的傳遞係至器官。在一些實施例中，改良的傳遞係至生物體。提供改良的傳遞的例示性結構要素(例如，化學修飾、立體化學、其組合等)、寡核苷酸、組合物及方法詳述於本發明中。

在一些實施例中，本發明提供藉由與本發明所提供之組合物接觸，在無低毒性的情況下降低細胞、組織及/或生物體中之目標核酸之含量的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由與本發明所提供之組合物接觸，在相比於參考組合物不降低毒性的情況下降低細胞、組織及/或生物體中之目標核酸之含量的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由與本發明所提供之組合物接觸，在無大量補體活化的情況下降低細胞、組織及/或生物體中之目標核酸之含量的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由與本發明所提供之組合物接觸，在比參考組合物低的補體活化下，降低細胞、組織及/或生物體中之目標核酸之含量的方法。

在一些實施例中，本發明提供用於鑑別及/或表徵具有改良特性(例如毒性、活性等)之寡核苷酸組合物的方法。在一些實施例中，本發明提供用於鑑別及/或表徵毒性低於參考組合物之寡核苷酸組合物的方法。在一些實施例中，本發明提供用於鑑別及/或表徵蛋白質結合概況相比於參考組合物改良之寡核苷酸組合物的方法。

在一些實施例中，本發明提供一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種包含第一複數個寡核苷酸之組合物；及

相對於參考組合物評定毒性。

在一些實施例中，本發明提供一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種包含第一複數個寡核苷酸之組合物；及

相對於參考組合物評定補體活化。

在一些實施例中，本發明提供一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種包含第一複數個寡核苷酸之組合物；及

相對於參考組合物評定蛋白質結合概況。

在一些實施例中，本發明提供一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種包含第一複數個寡核苷酸之組合物；及

相對於參考組合物評定傳遞。

在一些實施例中，本發明提供一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種包含第一複數個寡核苷酸之組合物；及

相對於參考組合物評定細胞吸收。

在一些實施例中，比較所提供寡核苷酸組合物之特性與參考寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個寡核苷酸。

在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為立體無規寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為所有核苷酸間鍵聯皆為硫代磷酸酯之寡核苷酸的立體無規組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為皆為磷酸酯鍵聯之DNA寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列及相同化學修飾之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列及相同化學修飾模式之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列及化學修飾之寡核苷酸的對掌性不受控(或立體無規)組合物。

在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列但化學修飾不同之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列、鹼基修飾、核苷酸間鍵聯修飾，但糖修飾不同的寡核苷酸之組合物。在一些實施例中，參考組合物具有較少經2'修飾之糖修飾。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列、鹼基修飾、糖修飾，但核苷酸間鍵聯修飾不同的寡核苷酸之組合物。在一些實施例中，參考組合物具有較多核苷酸間鍵聯修飾。在一些實施例中，參考組合物具有較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物包含無天然磷酸酯鍵聯之寡核苷酸。

在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合

物，其中參考的複數個寡核苷酸內的個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同。在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合物，其中參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸的結構不同於由與參考組合物相比的組合物之複數個寡核苷酸表示的結構。在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合物，其中參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。

在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個寡核苷酸，相比於參考組合物，在該寡核苷酸組合物之寡核苷酸中具有相同共同核苷酸序列，但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個具有相同共同核苷酸序列，但不具有經修飾之糖部分的寡核苷酸。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個具有相同共同核苷酸序列，但不包含天然磷酸酯鍵聯的寡核苷酸。在一些實施例中，參考組合物為具有相同化學修飾模式之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考組合物為另一立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，所提供寡核苷酸組合物之參考寡核苷酸組合物為不存在所提供組合物中之脂質的類似組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為立體無規寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為所有核苷酸間鍵聯皆為硫代磷酸酯之寡核苷酸的立體無規組合物。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物為皆為磷酸酯鍵聯之DNA寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列及相同化學修飾之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列及相同化學修飾模式之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參

考組合物為具有相同鹼基序列及化學修飾之寡核苷酸的對掌性不受控(或立體無規)組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列但化學修飾不同之寡核苷酸的組合物。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列、鹼基修飾、核苷酸間鍵聯修飾，但糖修飾不同的寡核苷酸之組合物。在一些實施例中，參考組合物具有較少經2'修飾之糖修飾。在一些實施例中，參考組合物為具有相同鹼基序列、鹼基修飾、糖修飾，但核苷酸間鍵聯修飾不同的寡核苷酸之組合物。在一些實施例中，參考組合物具有較多核苷酸間鍵聯修飾。在一些實施例中，參考組合物具有較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物包含無天然磷酸酯鍵聯之寡核苷酸。在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合物，其中參考的複數個寡核苷酸內的個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同。在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合物，其中參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸的結構不同於由與參考組合物相比的組合物之複數個寡核苷酸表示的結構。在一些實施例中，參考組合物為包含參考的複數個寡核苷酸之組合物，其中參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個寡核苷酸，相比於參考組合物，在該寡核苷酸組合物之寡核苷酸中具有相同共同核苷酸序列，但缺乏一或多個經修飾之糖部分中之至少一者。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個具有相同共同核苷酸序列，但不具有經修飾之糖部分的寡核苷酸。在一些實施例中，參考寡核苷酸組合物包含參考的複數個具有相同共同核苷酸序列，但不包含天然磷酸酯鍵聯的寡核苷酸。在一些實施例中，參考組合物為具有相同化學修飾模式之寡核苷酸的對掌性受

控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考組合物為另一立體異構體之對掌性受控寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含一或多個結構要素(例如，修飾、立體化學、模式等)，參考的複數個寡核苷酸不全具有該一或多個結構要素。該等結構要素可為本發明中所述之任一者。

在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸所包含的硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在5'端區包含的硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在3'端區包含的硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼區中所包含的硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸的對應區中多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在各翼區中包含的硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸之對應區中多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含的*Sp*對掌性核苷酸間鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸所包含的*Sp*硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在5'端區包含的*Sp*硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在3'端區包含的*Sp*硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼區包含的*Sp*硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在各翼區中包含的*Sp*硫代磷酸酯鍵聯比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含的經修飾之鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含的甲基化鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一

些實施例中，第一複數個寡核苷酸在5'端區包含的甲基化鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在3'端區包含的甲基化鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼區包含的甲基化鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在各翼區中包含的甲基化鹼基比參考組合物之寡核苷酸多。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在5'端區包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在3'端包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼區包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在各翼區中包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸的結構不同於由組合物之複數個寡核苷酸表示的結構。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。在一些實施例中，參考組合物為共用鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑。在一些實施例中，參考組合物為另一寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸僅包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少經修飾之糖部分。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少經修飾之糖部分，其中

該修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多經修飾之糖部分。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多經修飾之糖部分，該修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較少硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少*S*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較少*S*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較多*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少甲基化鹼基。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多2'-MOE修飾。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸在5'及/或3'端包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸在對應於第一複數個寡核苷酸之翼的區域中包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在對應翼區包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在翼中一或多個該等天然磷酸酯鍵聯位置處包含經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在翼中一或多個該等天然磷酸酯鍵聯位置處包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸不含翼-核心-翼結構。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含5'

端翼區，其包含在其3'端之二個核苷之間的天然磷酸酯鍵聯，且參考的複數個寡核苷酸在相同位置不具有天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，第一複數個寡核苷酸包含3'端翼區，其包含在其5'端之二個核苷之間的天然磷酸酯鍵聯，且參考的複數個寡核苷酸在相同位置不具有天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸所包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸所包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在5'端區包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在3'端包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在翼區包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在各翼區中包含的2'-MOE修飾比參考組合物之寡核苷酸少。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的個別寡核苷酸的立體化學結構彼此不同。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸的結構不同於由組合物之複數個寡核苷酸表示的結構。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸內的至少一些寡核苷酸不包含翼區及核心區。在一些實施例中，參考組合物為共用鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑。在一些實施例中，參考組合物為另一寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸僅包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少經修飾之糖部分。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少經修飾之糖部分，其中該修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，參考組合物之寡核

苷酸包含較多經修飾之糖部分。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多經修飾之糖部分，該修飾為2'-OR^1。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較少硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少*S*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較少*S*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸具有翼，且在翼處包含較多*R*p硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少甲基化鹼基。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較多2'-MOE修飾。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸在5'及/或3'端包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸在對應於第一複數個寡核苷酸之翼的區域中包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在對應翼區包含較少天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在翼中一或多個該等天然磷酸酯鍵聯位置處包含經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸在翼中包含天然磷酸酯鍵聯，且參考組合物之寡核苷酸在翼中一或多個該等天然磷酸酯鍵聯位置處包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸不含天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考組合物之寡核苷酸不含翼-核心-翼結構。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含5'端翼區，其包含在其3'端之二個核苷

之間的天然磷酸酯鍵聯，且參考的複數個寡核苷酸在相同位置不具有天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含3'端翼區，其包含在其5'端之二個核苷之間的天然磷酸酯鍵聯，且參考的複數個寡核苷酸在相同位置不具有天然磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸包含較少含-F核苷酸單元。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸包含較少經2'-F修飾之糖部分。在一些實施例中，參考的複數個寡核苷酸包含較少對掌性受控的經修飾之核苷酸間鍵聯。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含一種寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含僅一種寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物具有僅一種寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物包含兩種或更多種寡核苷酸類型之寡核苷酸。在一些實施例中，使用該等組合物，所提供之方法可靶向超過一個目標。在一些實施例中，包含兩種或更多種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物靶向二個或更多個目標。在一些實施例中，包含兩種或更多種寡核苷酸類型之對掌性受控寡核苷酸組合物靶向二個或更多個錯配。在一些實施例中，單一寡核苷酸類型靶向二個或更多個目標，例如突變。在一些實施例中，一種寡核苷酸類型之寡核苷酸之目標區域包含二個或更多個「目標位點」，諸如二個突變或SNP。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物中之寡核苷酸視情況包含經修飾之鹼基或糖。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物不具有任何經修飾之鹼基或糖。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物不具有任何經修飾之鹼基。在一些實施例

中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物中之寡核苷酸包含經修飾之鹼基及糖。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物中之寡核苷酸包含經修飾之鹼基。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物中之寡核苷酸包含經修飾之糖。用於寡核苷酸之經修飾之鹼基及糖為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於)本發明中所述之彼等經修飾之鹼基及糖。在一些實施例中，經修飾之鹼基為5-mC。在一些實施例中，經修飾之糖為經2'修飾之糖。寡核苷酸糖之適合2'修飾為一般熟習此項技術者廣泛已知的。在一些實施例中，2'修飾包括(但不限於) 2'-OR^1，其中R^1不為氫。在一些實施例中，2'修飾為2'-OR^1，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，2'修飾為2'-MOE。在一些實施例中，修飾為2'-鹵素。在一些實施例中，修飾為2'-F。在一些實施例中，經修飾之鹼基或糖可進一步增強對掌性受控寡核苷酸組合物之活性、穩定性及/或選擇性，該對掌性受控寡核苷酸組合物之共同主鏈對掌性中心模式提供出人意料的活性、穩定性及/或選擇性。

在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物不具有任何經修飾之糖。在一些實施例中，所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物不具有任何經2'修飾之糖。在一些實施例中，本發明意外發現，藉由使用對掌性受控寡核苷酸組合物，經修飾之糖將不再為穩定性、活性及/或裂解模式之控制所需。另外，在一些實施例中，本發明意外發現，不含經修飾之糖的寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物就穩定性、活性、裂解模式之轉換及/或控制而言傳遞較佳特性。舉例而言，在一些實施例中，意外發現，不具有經修飾之糖的寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物相比於含經修飾之糖的寡核苷酸之組合物而言，自裂解產物解離快得多且提供顯著

增加的轉換。

如本文中詳細論述，本發明尤其提供一種對掌性受控寡核苷酸組合物，意謂該組合物含有複數個至少一種類型之寡核苷酸。各特定「類型」之寡核苷酸分子包含在以下方面經過預先選擇(例如，預定)之結構要素：(1)鹼基序列；(2)主鏈鍵聯模式；(3)主鏈對掌性中心模式；及(4)主鏈P修飾部分之模式。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物含有在單一合成製程中製備的寡核苷酸。在一些實施例中，所提供組合物含有在單一寡核苷酸分子內具有超過一種對掌性組態的寡核苷酸(例如，其中沿著寡核苷酸之不同殘基具有不同立體化學)；在一些此類實施例中，該等寡核苷酸可在單一合成製程中獲得，不需要二級結合步驟來產生含超過一種對掌性組態之個別寡核苷酸分子。

如本文所提供之寡核苷酸組合物可用作用於調整多種細胞過程及機器之試劑，該等細胞過程及機器包括(但不限於)轉錄、轉譯、免疫反應、後生學等。此外，如本文所提供之寡核苷酸組合物可用作用於研究及/或診斷目的之試劑。一般技術者將容易想到，本文中之本發明揭示內容不限於特定用途，而是適用於需要使用合成寡核苷酸之任何情況。所提供組合物尤其適用於各種治療、診斷、農業及/或研究應用。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含包括一或多個如本文中詳細描述之結構修飾的寡核苷酸及/或其殘基。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含含有一或多個核酸類似物之寡核苷酸。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物包含含有一或多個人工核酸或殘基之寡核苷酸，包括(但不限於)：肽核酸(PNA)、N-嗎啉基及鎖核酸(LNA)、糖基核酸(GNA)、蘇糖核酸(TNA)、異種核酸(XNA)及其任何組合。

在任一實施例中，本發明適用於基因表現、免疫反應等之基於寡核苷酸的調節。因此，含有預定類型寡核苷酸(亦即，其為對掌性受控的，且視情況為對掌性純)的本發明立體限定的寡核苷酸組合物可代替習知立體無規或對掌性不純的對應物使用。在一些實施例中，所提供組合物顯示所要作用增強及/或不當副作用減少。本發明之生物及臨床/治療應用之某些實施例明確論述於下文中。

可採用各種給藥方案來投與所提供之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，間隔一定時間段投與多個單位劑量。在一些實施例中，指定組合物具有推薦的給藥方案，其可涉及一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，其各自彼此相隔相同長度的時間段；在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量及至少二個用於隔開個別劑量之不同時間段。在一些實施例中，給藥方案內之所有劑量具有相同單位劑量的量。在一些實施例中，給藥方案內之不同劑量具有不同的量。在一些實施例中，給藥方案包含以第一給藥量第一次給藥，繼之以再一或多次以不同於第一給藥量之第二給藥量給藥。在一些實施例中，給藥方案包含以第一給藥量第一次給藥，繼之以再一或多次與第一次給藥(或另一先前給藥)量相同或不同的第二(或後續)給藥量給藥。在一些實施例中，給藥方案包含投與至少一個單位劑量持續至少一天。在一些實施例中，給藥方案包含在至少一天且有時超過一天之時間段內投與超過一個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含在至少一週之時間段內投與多個劑量。在一些實施例中，時間段為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多(例如，約45、

50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)週。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續超過一週。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續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或更多(例如，約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)週。在一些實施例中，給藥方案包含每兩週投與一個劑量，持續超過兩週時間。在一些實施例中，給藥方案包含每兩週投與一個劑量，持續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或更多(例如，約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)週之時間段。在一些實施例中，給藥方案包含每個月投與一個劑量，持續一個月。在一些實施例中，給藥方案包含每個月投與一個劑量，持續超過一個月。在一些實施例中，給藥方案包含每個月投與一個劑量，持續2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多個月。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續約10週。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續約20週。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續約30週。在一些實施例中，給藥方案包含每週投與一個劑量，持續26週。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物根據給藥方案投與，該給藥方案不同於相同序列之不控制對掌性(例如，立體無規)的寡核苷酸組合物及/或相同序列之不同對掌性受控寡核苷酸組合物所採用的給藥方案。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物根據給藥方案投與，該給藥方案如與

相同序列之不控制對掌性(例如，立體無規)的寡核苷酸組合物進行比較時在以下方面有所降低：其在指定的單位時間內達成較低程度之總暴露，涉及一或多個較低單位劑量，及/或在指定單位時間內包括較少量之劑量。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物根據給藥方案投與，該給藥方案持續之時間段比相同序列之不控制對掌性(例如，立體無規)的寡核苷酸組合物長。不希望受理論限制，申請人指出，在一些實施例中，較短的給藥方案及/或各劑量之間較長的時間段可歸因於對掌性受控寡核苷酸組合物之改良的穩定性、生物可用率及/或功效。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物之給藥方案比相應不控制對掌性的寡核苷酸組合物長。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸組合物在至少二個劑量之間的時間段比相應不控制對掌性的寡核苷酸組合物短。不希望受理論限制，申請人指出，在一些實施例中，較長給藥方案及/或各劑量之間的較短時間段可歸因於對掌性受控寡核苷酸組合物之改良的安全性。

在一些實施例中，憑藉低毒性，所提供之寡核苷酸及組合物可以較高劑量及/或以較高頻率投與。在一些實施例中，憑藉改良的傳遞(及其他特性)，所提供組合物可以較低劑量及/或以較低頻率投與以達成生物作用，例如臨床功效。

單一劑量可含有各種量之寡核苷酸。在一些實施例中，依照應用所適合的要求，單一劑量可含有各種量之一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約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、300或更多(例如，約350、400、450、500、550、600、650、700、750、

800、850、900、950、1000或更多) mg之一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約1 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約5 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約10 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約15 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約20 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約50 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約100 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約150 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約200 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約250 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，單一劑量含有約300 mg一種類型的對掌性受控寡核苷酸。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸在單一劑量及/或總劑量中按比不控制對掌性之寡核苷酸低的量投與。在一些實施例中，歸因於改良的功效，對掌性受控寡核苷酸在單一劑量及/或總劑量中按比不控制對掌性之寡核苷酸低的量投與。在一些實施例中，對掌性受控寡核苷酸在單一劑量及/或總劑量中按比不控制對掌性之寡核苷酸高的量投與。在一些實施例中，歸因於改良的安全性，對掌性受控寡核苷酸在單一劑量及/或總劑量中按比不控制對掌性之寡核苷酸高的量投與。

生物學活性寡核苷酸

如本文所用之所提供寡核苷酸組合物可包含單股及/或多股寡核苷酸。在一些實施例中，單股寡核苷酸含有自身互補部分，其可在相關條件

下雜交，使得如所用之即使單股寡核苷酸亦可至少部分地具有雙股特徵。在一些實施例中，所提供組合物中所包括之寡核苷酸為單股、雙股或三股。在一些實施例中，所提供組合物中所包括之寡核苷酸在寡核苷酸內包含單股部分及多股部分。在一些實施例中，如上文所指出，個別單股寡核苷酸可具有雙股區及單股區。

在一些實施例中，所提供組合物包括一或多個與以下之股完全或部分互補的寡核苷酸：結構基因、基因控制及/或終止區及/或諸如病毒或質體DNA之自我複製系統。在一些實施例中，所提供組合物包括一或多個寡核苷酸，其為或充當siRNA或其他RNA干擾試劑(RNAi劑或iRNA劑)、shRNA、反義寡核苷酸、自行裂解RNA、核糖核酸酶、其片段及/或其變異體(諸如肽基轉移酶23S rRNA、核糖核酸酶P、I類及II類內含子、GIR1分枝核糖核酸酶、先導酶(Leadzyme)、髮夾核糖核酸酶、錘頭狀核糖核酸酶、HDV核糖核酸酶、哺乳動物CPEB3核糖核酸酶、VS核糖核酸酶、glmS核糖核酸酶、CoTC核糖核酸酶等)、微小RNA、微小RNA模擬物、超級miR、適體、抗miR、拮抗miR、U1接附蛋白、形成三螺旋體之寡核苷酸、RNA活化劑、長非編碼RNA、短非編碼RNA (例如，piRNA)、免疫調節性寡核苷酸(諸如免疫刺激性寡核苷酸、免疫抑制性寡核苷酸)、GNA、LNA、ENA、PNA、TNA、嗎啉核酸、G-四螺旋體(RNA及DNA)、抗病毒寡核苷酸及誘騙性寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供組合物包括一或多個混合(例如，嵌合)寡核苷酸。在本發明之情況下，術語「混合」廣泛地指寡核苷酸之混合結構組分。混合寡核苷酸可指例如(1)具有混合種類之核苷酸的寡核苷酸分子，例如在單一分子內含部分DNA及部分RNA(例如，DNA-RNA)；(2)數對

互補的不同種類之核酸，使得發生分子內或分子間或分子內及分子間DNA:RNA鹼基配對；(3)含兩種或更多種主鏈或核苷酸間鍵聯的寡核苷酸。

在一些實施例中，所提供組合物包括一或多個在單一分子內包含超過一類核酸殘基的寡核苷酸。舉例而言，在本文中描述之任一實施例中，寡核苷酸可包含DNA部分及RNA部分。在一些實施例中，寡核苷酸可包含未經修飾之部分及經修飾之部分。

所提供之寡核苷酸組合物可包括含有各種修飾中之任一者的寡核苷酸，例如如本文所述。在一些實施例中，舉例而言，根據既定使用選擇特定修飾。在一些實施例中，需要修飾雙股寡核苷酸(或單股寡核苷酸之雙股部分)之一股或兩股。在一些實施例中，兩股(或部分)包括不同修飾。在一些實施例中，兩股包括相同修飾。熟習此項技術者應瞭解，藉由本發明方法實現之修飾程度及類型允許發生多次修飾置換。該等修飾之實例描述於本文中且不意欲為限制性的。

如本文所用之片語「反義股」係指與感興趣目標序列基本上或100%互補的寡核苷酸。片語「反義股」包括二個寡核苷酸中由二個單獨股形成的反義區以及能夠形成髮夾或啞鈴型結構的單分子寡核苷酸。術語「反義股」及「引導股(guide strand)」在本文中可互換地使用。

片語「有義股」係指與諸如信使RNA或DNA序列之目標序列具有完全或部分相同的核苷序列的寡核苷酸。術語「有義股」及「隨從股(passenger strand)」在本文中可互換地使用。

「目標序列」意指任何有待調節表現或活性之核酸序列。目標核酸可為DNA或RNA，諸如內源性DNA或RNA、病毒DNA或病毒RNA、或

由基因、病毒、細菌、真菌、哺乳動物或植物編碼的其他RNA。在一些實施例中，目標序列與疾病或病症相關。如本發明中所說明，在一些實施例中，目標序列為或包含DMD基因之一部分；在一些實施例中，目標序列為或包含DMD前體mRNA之一部分；在一些實施例中，目標序列為或包含DMD mRNA之一部分；在一些實施例中，目標序列為DMD基因之一部分；在一些實施例中，目標序列為DMD前體mRNA之一部分；且在一些實施例中，目標序列為DMD mRNA之一部分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸與目標序列雜交。

「可特異性雜交」及「互補」意指，核酸可藉由傳統的瓦生-克立克(Watson-Crick)或其他非傳統類型與另一核酸序列形成氫鍵。關於本發明之核分子，核酸分子與其互補序列之結合自由能足以允許核酸之相關功能繼續下去，例如RNAi活性。核酸分子之結合自由能之測定為此項技術中熟知的(參見例如Turner等人, 1987, *CSH Symp. Quant. Biol.* LIT 第123-133頁；Freier等人, 1986, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 83:9373-9377；Turner等人, 1987, *J. Am. Chem. Soc.* 109:3783-3785)。

互補百分比表示核酸分子中可與第二核酸序列形成氫鍵(例如，瓦生-克立克鹼基配對)之相鄰殘基的百分比(例如，10中有5、6、7、8、9、10為50%、60%、70%、80%、90%及100%互補)。「完美互補」或100%互補意謂核酸序列之所有相鄰殘基皆將與第二核酸序列中相同數目之相鄰殘基形成氫鍵。次完美互補係指兩股之一些但並非所有核苷單元可彼此形成氫鍵的情況。「基本上互補」係指聚核苷酸股展現90%或更高的互補性，不包括聚核苷酸股中針對非互補所選擇之區域(諸如懸垂物)。特異性結合要求足夠程度之互補性以避免寡聚化合物與非目標序列在適宜特異性結合

的條件下非特異性結合，例如在活體內分析或治療性治療之情況下為在生理條件下，或在活體外分析之情況下為在執行該等分析之條件下。在一些實施例中，非目標序列與相應目標序列相差至少5個核苷酸。

當用作療法時，以醫藥組合物形式投與所提供之寡核苷酸。在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之所提供之寡核苷酸或其藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之非活性成分，其選自醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之賦形劑及醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、經口投與、經頰投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經眼投與或經耳投與。在其他實施例中，醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻用噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠質、分散液、懸浮液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。

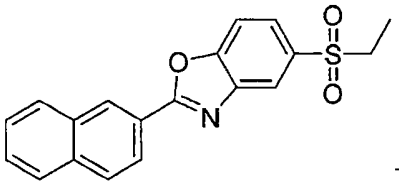
藥物組合物

當用作療法時，本文中所述之所提供之寡核苷酸或寡核苷酸組合物以醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之所提供之寡核苷酸或其藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之非活性成分，其選自醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之賦形劑及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、經口投與、經頰投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經眼投與或經耳投與。在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻用噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠質、分散液、懸浮液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。

在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含對掌性受控

寡核苷酸或其組合物，與醫藥學上可接受之賦形劑混合。熟習此項技術者將認識到，醫藥組合物包括對掌性受控寡核苷酸之醫藥學上可接受之鹽或其組合物，如上所述。

在一些實施例中，本發明提供用於組合療法之技術(例如，組合物、方法等)，例如與其他治療劑及/或醫療程序組合。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸及/或組合物可與一或多種其他治療劑一起使用。在一些實施例中，所提供組合物包含所提供之寡核苷酸及一或多種其他治療劑。在一些實施例中，當相比於組合物中所提供之寡核苷酸時，一或多種其他治療劑可具有一或多個不同目標，及/或一或多種不同的針對目標的機制。在一些實施例中，治療劑為寡核苷酸。在一些實施例中，治療劑為小分子藥物。在一些實施例中，治療劑為蛋白質。在一些實施例中，治療劑為抗體。根據本發明，可採用多種治療劑。舉例而言，用於DMD之寡核苷酸可與一或多種調節肌營養相關蛋白(utrophin)產生之治療劑(肌營養相關蛋白調節劑)一起使用。在一些實施例中，肌營養相關蛋白調節劑促進肌營養相關蛋白之產生。在一些實施例中，肌營養相關蛋白調節劑為依珠米德(ezutromid)。在一些實施例中，肌營養相關蛋白調節劑為



或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸或其組合物係在一或多種其他治療劑及/或醫療程序之前、與此同時或在此之後投與。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸或其組合物與一或多種其他治療劑及/或醫療程序同時投與。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸或其組合物在一或多種其他治療劑及/或醫療程序之前投與。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸或其組合物在一或多種其他治療

劑及/或醫療程序之後投與。在一些實施例中，所提供之組合物包含一或多種其他治療劑。

可使用各種超分子奈米載劑來傳遞核酸。例示性奈米載劑包括(但不限於)脂質體、陽離子聚合物複合物及各種聚合物。核酸與各種聚陽離子複合為細胞內傳遞之另一方法；此方法包括使用聚乙二醇化聚陽離子、聚乙烯胺(PEI)複合物、陽離子嵌段共聚物及樹狀體。包括PEI及聚醯胺基胺樹狀體之若干陽離子奈米載劑有助於自內體釋放內容物。其他方法包括使用聚合物奈米粒子、聚合物微胞、量子點及脂複合體。在一些實施例中，寡核苷酸結合至另一分子。

除本文中所述之例示性傳遞策略之外，亦已知其他核酸傳遞策略。

在治療及/或診斷應用中，本發明化合物可經調配用於各種投藥模式，包括全身性及局部或區域化投藥。技術及調配物一般可見於Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (第20版 2000)中。

所提供之寡核苷酸及其組合物在寬劑量範圍內有效。舉例而言，在治療成年人時，每天約0.01至約1000 mg、約0.5至約100 mg、約1至約50 mg及每天約5至約100 mg之劑量為可用劑量之實例。精確劑量將視投藥途徑、化合物之投藥形式、待治療之個體、待治療個體之體重及主治醫師之偏好及經歷而定。

醫藥學上可接受之鹽通常為一般技術者熟知的，且可包括例如(但不限於)乙酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽(carnsylate)、碳酸鹽、檸檬酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、衣托酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡糖酸

鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯胂酸鹽、己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、黏液酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽或茶氯酸鹽(teoclate)。其他醫藥學上可接受之鹽可見於例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第20版 2000)中。較佳醫藥學上可接受之鹽包括例如乙酸鹽、苯甲酸鹽、溴化物、碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡糖酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、磷酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽或酒石酸鹽。

視待治療之具體病狀而定，該等試劑可調配成液體或固體劑型且全身性地或局部投與。該等試劑可例如以如熟習此項技術者已知的定時釋放或持續低釋放形式傳遞。調配及投藥技術可見於Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第20版 2000)中。適合途徑可包括經口、經頰、藉由吸入噴霧、舌下、經直腸、經皮、經陰道、經黏膜、經鼻或經腸投與；非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、髓內注射以及鞘內、直接室內、靜脈內、關節內、胸骨內、滑膜內、肝臟內、病灶內、顱內、腹膜內、鼻內或眼內注射或其他傳遞模式。

為進行注射，本發明之藥劑可於水溶液，諸如於生理學上相容之緩衝液(諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中調配及稀釋。對於此類經黏膜投與，在調配物中

使用適於待滲透之屏障的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知。

關於將本發明實踐為適合於全身性投藥之劑量，使用醫藥學上可接受之惰性載劑調配本文中所揭示之化合物在本發明之範疇內。藉由恰當選擇載劑及適合製造規範，本發明組合物、尤其是以溶液形式調配之彼等組合物可非經腸投與，諸如藉由靜脈內注射投與。

化合物可使用此項技術中熟知的醫藥學上可接受之載劑容易調配成適合經口投與的劑量。此類載劑可使得本發明化合物能調配成用於由待治療之個體(例如，患者)口服攝取之錠劑、丸劑、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及其類似者。

關於經鼻或吸入傳遞，本發明藥劑亦可藉由熟習此項技術者已知之方法調配，且可包括例如(但不限於)溶解、稀釋或分散諸如生理食鹽水、防腐劑(諸如苯甲醇)、吸收促進劑及氟碳化物之物質的實例。

在某些實施例中，寡核苷酸及組合物傳遞至CNS。在某些實施例中，寡核苷酸及組合物傳遞至腦脊髓液。在某些實施例中，寡核苷酸及組合物投與至腦實質。在某些實施例中，寡核苷酸及組合物藉由鞘內投與或腦室內投與傳遞至動物/個體。本文所述之寡核苷酸及組合物在中樞神經系統內之廣泛分佈可藉由腦實質內投與、鞘內投與或腦室內投與達成。

在某些實施例中，非經腸投與係藉由注射，例如藉由注射器、泵等。在某些實施例中，注射為快速注射。在某些實施例中，注射係直接投與至組織，諸如紋狀體、尾狀體、皮質、海馬區及小腦。

在某些實施例中，特異性定位醫藥劑之方法(諸如藉由快速注射)使中值有效濃度(EC50)降低20、25、30、35、40、45或50倍。在某些實施例中，醫藥劑為如本文中進一步描述之反義化合物。在某些實施例中，目標

組織為腦組織。在某些實施例中，目標組織為紋狀體組織。在某些實施例中，減小EC50為合乎需要的，因為其降低了在有需要之患者中達成藥理學結果所需的劑量。

在某些實施例中，反義寡核苷酸藉由注射或輸注傳遞，每個月、每二個月、每90天、每3個月、每6個月一次；一年兩次或年一次。

適用於本發明之醫藥組合物包括如下組合物，其中含有有效量之活性成分以達成其預期目的。有效量的確定完全在熟習此項技術者的能力範圍內(尤其根據本文提供的詳細揭示內容)。

除活性成分之外，此等醫藥組合物可含有適合的醫藥學上可接受之載劑，包含賦形劑及助劑，其有助於將活性化合物處理成可在藥學上使用之製劑。經調配用於經口投與之製劑可呈錠劑、糖衣藥丸、膠囊或溶液形式。

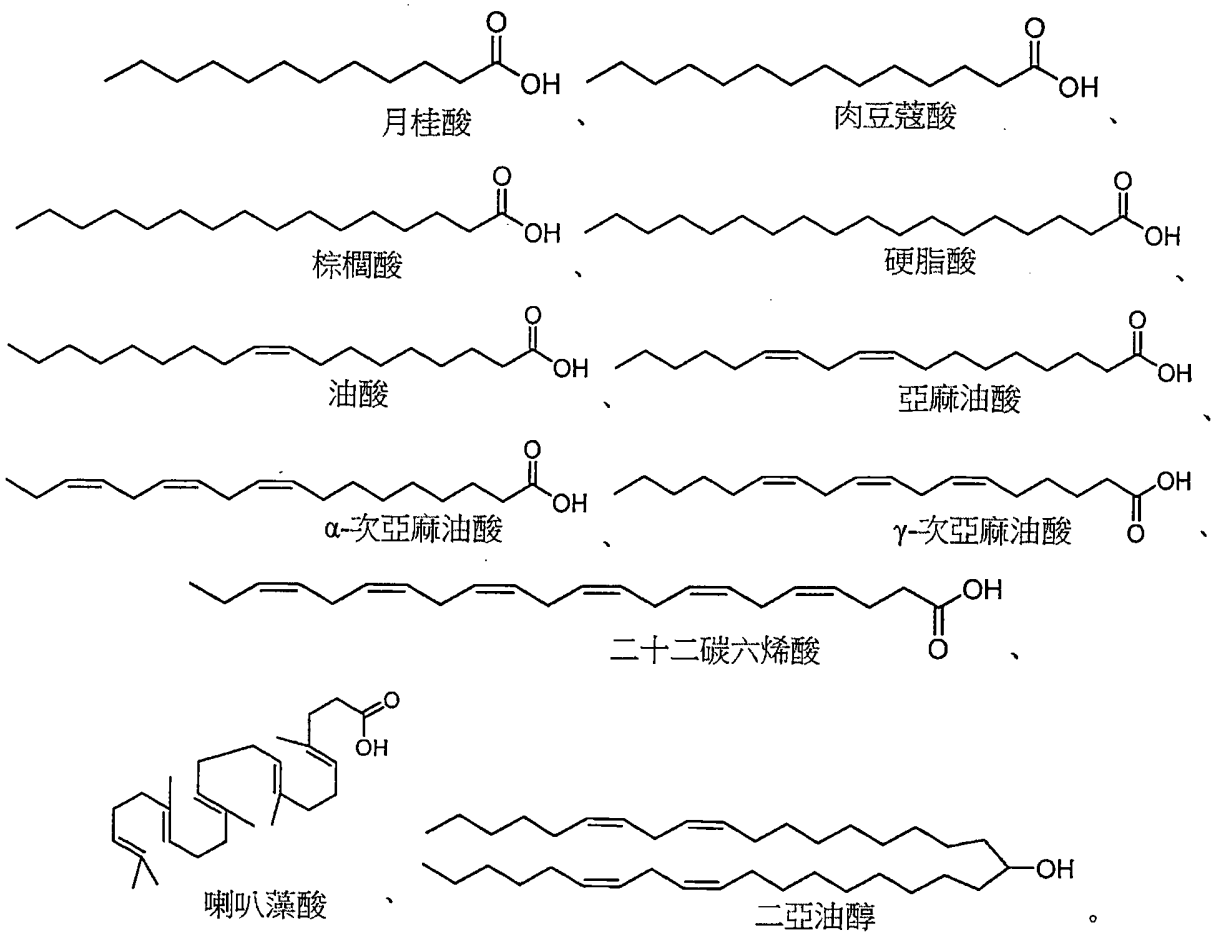
經口使用之醫藥製劑可藉由組合活性化合物與固體賦形劑，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒之混合物以得到錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP：普維酮(povidone))。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

糖衣藥丸核心具有適合包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波普凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合

物。可向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分，與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑、及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇(PEG)之適合液體中。此外，可添加穩定劑。

可藉由將活性化合物與脂質組合來獲得組合物。在一些實施例中，脂質結合至活性化合物。在一些實施例中，脂質不結合至活性化合物。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在各種實施例中，脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。在一些實施例中，脂質具有以下中之任一者之結構：



在各種實施例中，活性化合物為本文中所述之任何寡核苷酸或其他核酸。在各種實施例中，活性化合物為能夠介導肌縮蛋白中之外顯子之跳過的寡核苷酸。在各種實施例中，活性化合物為能夠介導肌縮蛋白中之外顯子51之跳過的寡核苷酸。在各種實施例中，活性化合物為序列包含以下或由以下組成的核酸：表2至4中所列的任何核酸之任何序列。在各種實施例中，活性化合物為序列包含以下或由以下組成的核酸：表2中所列的任何核酸之任何序列。在各種實施例中，活性化合物為序列包含以下或由以下組成的核酸：表3中所列的任何核酸之任何序列。在各種實施例中，活性化合物為序列包含以下或由以下組成的核酸：表4中所列的任何核酸之任何序列。在各種實施例中，組合物包含脂質及活性化合物，且進一步包含另一組分，其選自：另一脂質及靶向化合物或部分。在一些實施例中，

脂質包括(但不限於)：胺基脂質；兩性脂質；陰離子脂質；脂蛋白元；陽離子脂質；低分子量陽離子脂質；諸如CLinDMA及DLinDMA之陽離子脂質；可電離陽離子脂質；遮蓋組分；輔助脂質；脂肽；中性脂質；中性兩性離子脂質；疏水性小分子；疏水性維生素；PEG-脂質；經一或多個親水性聚合物修飾之不帶電脂質；磷脂；諸如1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺之磷脂；隱形脂質；固醇；膽固醇；及靶向脂質；及本文中所述或此項技術中所報導之任何其他脂質。在一些實施例中，組合物包含脂質及另一脂質之能夠介導另一脂質之至少一種功能的部分。在一些實施例中，靶向化合物或部分能夠使化合物(例如，包含脂質及活性化合物之組合物)靶向一特定細胞或組織或細胞或組織之子集。在一些實施例中，靶向部分經設計用於利用特定目標、受體、蛋白質或其他亞細胞組分之細胞或組織特異性表現；在一些實施例中，靶向部分為使組合物靶向細胞或組織及/或結合至目標、受體、蛋白質或其他亞細胞組分的配位體(例如，小分子、抗體、肽、蛋白質、碳水化合物、適體等)。

如圖20中所示，用於製備用於傳遞活性化合物之組合物的某些例示性脂質允許(例如，不阻止或干擾)活性化合物之功能。非限制性例示性脂質包括：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。

測試活性化合物寡核苷酸WV-942在人類DMD (杜興氏肌肉萎縮症)肌母細胞中之生物活性。在不存在外顯子51跳過的情況下，蛋白質由於框移突變而嚴重截短，導致提前終止密碼子。寡核苷酸WV-942具有與屈沙培森(亦稱為Kyndrisa)、PRO051及GSK2402968相同的序列及化學性質，

預期允許跳過外顯子51，從而允許產生缺乏外顯子51之框架校正的肌縮蛋白轉錄物。如本發明中所展現，當相比於WV-942時，所提供之寡核苷酸可提供出乎意料地較高的跳過效率。

如本發明中所述，脂質結合(諸如與脂肪酸結合)可改良寡核苷酸之一或多個特性。在一例示性實驗中，用裸WV-942 (不結合至任何脂質)或結合至以下若干脂質中之任一者的WV-942處理肌母細胞：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基(下表5中所列)。

表5. 結合至活性化合物寡核苷酸WV-942之脂質.

寡核苷酸	所結合之酸
WV-942	-
WV-2578	月桂酸
WV-2579	肉豆蔻酸
WV-2580	棕櫚酸
WV-2581	硬脂酸
WV-2582	油酸
WV-2583	亞麻油酸
WV-2584	α-次亞麻油酸
WV-2585	γ-次亞麻油酸
WV-2586	順-DHA
WV-2587	喇叭藻酸
WV-2588	二亞油基

在一些實施例中，實例結果證明，製備包含活性化合物WV-942及若干脂質(月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基)中之任一者的組合物不會妨礙該藥劑之生物活性；實際上，在若干情況下，在添加脂質之情況下，生物活性增加若干倍。

圖29及圖37包括額外的實例資料，其顯示，與脂質結合可提高跳過效率。圖29顯示，當立體純寡核苷酸WV-3473結合至硬脂酸(以製造WV-

3545)或喇叭藻酸(以製造WV-3546)時達成的跳過效率提高。WV-3473為5'-fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'，其中*S為呈*Sp*組態之硫代磷酸酯鍵聯，f為2'-F，且m為2'-OMe，含磷酸二酯鍵聯，其中核苷酸間鍵聯未指出；WV-3545為5'-Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'，除了Mod015L001表示含C6 PO連接基團之硬脂酸之外，其與WV-3473相同；WV-3546為5'-Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'，除了Mod020L001表示含C6 PO連接基團之喇叭藻酸之外，其與WV-3473相同。圖37顯示，與脂質結合提高了WV-942 (屈沙培森)之跳過效率。WV-2578至WV-2587表示分別結合至以下各種脂質(此處為脂肪酸)之WV-942：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、DHA酸及喇叭藻酸。

在一些實施例中，用於傳遞活性化合物之組合物能夠使活性化合物視需要靶向特定細胞或組織。在一些實施例中，用於傳遞活性化合物之組合物能夠使活性化合物靶向肌肉細胞或組織。在一些實施例中，本發明係關於與活性化合物之傳遞相關的組合物及方法，其中組合物包含活性化合物、脂質。在關於肌肉細胞或組織之各種實施例中，脂質係選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。如圖19至

圖23中所示，製備包含活性化合物(WV-942)及脂質之例示性組合物，且此等組合物能夠將活性化合物傳遞至目標細胞及組織，例如肌肉細胞及組織。所用之例示性脂質包括硬脂酸、油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA、喇叭藻酸及二亞油酸。在此等圖中，「TBD」表示特定組合物可有效進行傳遞，但數值結果超出標準範圍，且因此最終結果仍有待確定；然而，圖中指出為「TBD」之組合物可有效傳遞活性化合物。

如圖19中所示：包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至腓腸肌肌肉組織：硬脂酸、油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至心肌組織：硬脂酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至四頭肌肌肉組織：硬脂酸、油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。如圖20中所示：包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至腓腸肌肌肉組織：硬脂酸、油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至心肌組織：硬脂酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物及以下中之任一者的組合物能夠將活性化合物傳遞至隔膜肌肉組織：二亞油基、硬脂酸、油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、順-DHA或喇叭藻酸。

因此：包含選自月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基之脂質及活性化合物的組合物能夠將活性化合物傳遞至肝

外細胞及組織，例如肌肉細胞及組織。

視待治療或預防之特定病狀或疾病病況而定，可與本發明寡核苷酸一起投與額外治療劑，其通常為治療或預防彼病狀而投與。舉例而言，化學治療劑或其他抗增生劑可與本發明寡核苷酸組合以治療增生性疾病及癌症。已知化學治療劑之實例包括(但不限於)阿德力黴素(adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)、長春新鹼(vincristine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氟尿嘧啶、拓朴替康(topotecan)、紫杉醇、干擾素及鉑衍生物。

脂質

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物進一步包含一或多種脂質。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸與脂質之結合可介導出人意料的大大改良的特性(例如，活性、毒性、分佈、藥物動力學等)。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$之結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}之結構。在一些實施例中，L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}與R^{LD}之組合、或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個脂質部分。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸不介導免疫反應。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸不具有hTLR9促效活性，例如在圖30之條件下。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有hTLR9拮抗活性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸抵消hTLR9促效活性，例如在圖31之條件下。在一些實施例中，本發明提供結合至脂質之寡核苷酸，該等結合物當相比於相同的未結合寡核苷酸時，展現出出乎意料地較高的hTLR9拮抗活性。舉例而言，寡核苷酸WV-3545及WV-3546 (其包含結合至硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3473)之WV-3473)展現出出乎意料地高的拮抗ODN2006之

hTLR9促效活性的活性，且程度遠高於未結合的WV-3473。參見例如圖30至圖32。

在一些實施例中，脂質與所提供寡核苷酸之結合改良分佈及/或藥物動力學。在一些實施例中，脂質與所提供寡核苷酸之結合改良藥物動力學之一或多個選自以下之量測值：投藥後藥物之峰值血漿濃度C_{max}；達至C_{max}之時間t_{max}；在投與下一劑量之前藥物所達到的最低(谷值)濃度C_{min}；消除半衰期，即藥物濃度達至其初始值之一半所需的時間；消除速率常數，即藥物自體內移除之速率；曲線下面積，即濃度-時間曲線之積分(在單一劑量後或穩態時)；及清除率，即每單位時間清除藥物之血漿的體積。不受任何特定理論限制，本發明指出，諸如半衰期之藥物動力學特徵之最佳化可有別於最大化。在一些實施例中，一般而言，可能期望特定藥物之半衰期足以允許達成其所要功能之效能，但儘可能地短，以使脫靶效應及其他毒性降到最低。在一些實施例中，最佳化半衰期之長度足以允許具有活性同時使毒性降到最低；可不期望延長的或最大化的半衰期。本發明尤其顯示，與脂質結合可改良生物學活性劑之半衰期。圖38A至圖38D顯示寡核苷酸(包括結合至脂質之一些寡核苷酸)在各種肌肉組織中之分佈。所測試之肌肉包括：腓腸肌(圖38A)；三頭肌(圖38B)；心臟(圖38C)；及隔膜(圖38D)。對照寡核苷酸WV-942等效於屈沙培森，其具有不合需要地長的半衰期，其可造成毒性。向動物投與裸的或結合至脂質(硬脂酸，WV-3545；或喇叭藻酸，WV-3546)之測試寡核苷酸WV-3473。在一些分析中，與脂質結合改良寡核苷酸之半衰期，但不會使其延長至不合需要地長的長度。參見例如圖38C，其顯示硬脂酸或喇叭藻酸與寡核苷酸(其以38 mg/kg投與)之結合使心臟組織中之分佈增加，尤其在

第3天及第8天，但其未增加至WV-942之程度，已知WV-942具有不合需要地長的半衰期。

在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物進一步包含一或多種脂質。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物進一步包含一或多種脂肪酸。在一些實施例中，脂質結合至組合物中之所提供之寡核苷酸。在一些實施例中，兩種或更多種相同或不同脂質可經由相同或不同化學方式及/或位置結合至一個寡核苷酸。在一些實施例中，組合物可包含本文中所揭示之寡核苷酸(舉非限制性實例而言，對掌性受控寡核苷酸組合物、或寡核苷酸序列包含本文中所揭示之任何寡核苷酸之序列、由該序列組成或為該序列之對掌性受控寡核苷酸組合物、或寡核苷酸序列包含表8或本文中任何其他表中所揭示之任何寡核苷酸之序列、由該序列組成或為該序列之對掌性受控寡核苷酸組合物等)及脂質。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含本文中所揭示之任何寡核苷酸之鹼基序列、主鏈鍵聯模式、主鏈對掌性中心模式及/或化學修飾(例如，鹼基修飾、糖修飾等)之模式，且結合至脂質。在一些實施例中，所提供之組合物包含本文中所揭示之寡核苷酸及脂質，其中脂質結合至寡核苷酸。

在一些實施例中，本發明提供一種組合物，其包含寡核苷酸及脂質。根據本發明，在所提供之技術中可採用多種脂質。

在一些實施例中，脂質包含R^{LD}基團，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中：

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；且

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

在一些實施例中，脂質包含R^{LD}基團，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-、-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)-及-C(O)O-，其中：

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；且

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

在一些實施例中，脂質包含R^{LD}基團，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-，其中：

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；且

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、苯基、碳環基、芳基、雜芳基或雜環基之視情況經取代之基團。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-C(R')$_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、

C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為由碳及氫原子組成之烴基。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為由碳及氫原子組成之烴基。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-及-Cy-。在一些實施例中，R^{LD}為由碳及氫原子組成之烴基。

R^{LD}之脂族基可為各種適合長度。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{80}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{75}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{70}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{65}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{60}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{50}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{40}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{35}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{30}。在一些實施例中，其為C_{10}-

C_{25}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{24}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{23}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{21}。在一些實施例中，其為C_{12}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{13}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{14}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{15}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{16}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{17}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{18}-C_{22}。在一些實施例中，其為C_{10}-C_{20}。在一些實施例中，範圍之下端為C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}或C_{18}。在一些實施例中，範圍之上端為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}。在一些實施例中，其為C_{10}。在一些實施例中，其為C_{11}。在一些實施例中，其為C_{12}。在一些實施例中，其為C_{13}。在一些實施例中，其為C_{14}。在一些實施例中，其為C_{15}。在一些實施例中，其為C_{16}。在一些實施例中，其為C_{17}。在一些實施例中，其為C_{18}。在一些實施例中，其為C_{19}。在一些實施例中，其為C_{20}。在一些實施例中，其為C_{21}。在一些實施例中，其為C_{22}。在一些實施例中，其為C_{23}。在一些實施例中，其為C_{24}。在一些實施例中，其為C_{25}。在一些實施例中，其為C_{30}。在一些實施例中，其為C_{35}。在一些實施例中，其為C_{40}。在一些實施例中，其為C_{45}。在一些實施例中，其為C_{50}。在一些實施例中，其為C_{55}。在一些實施例中，其為C_{60}。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個R^{LD}基團。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個R^{LD}基團。

在一些實施例中，脂質結合至生物學上活性劑，視情況經由連接基團，如包含R^{LD}基團之部分。在一些實施例中，脂質結合至生物學上活性劑，視情況經由連接基團，如包含不超過一個R^{LD}基團之部分。在一些實

施例中，脂質結合至生物學上活性劑，視情況經由連接基團，如R^{LD}基團。在一些實施例中，脂質結合至生物學上活性劑，視情況經由連接基團，如包含二個或更多個R^{LD}基團之部分。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。

在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況

經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。

在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂

鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-2}脂族基取代。在一些實施例中，R^{LD}為C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個甲基取代。

在一些實施例中，R^{LD}為未經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含未經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

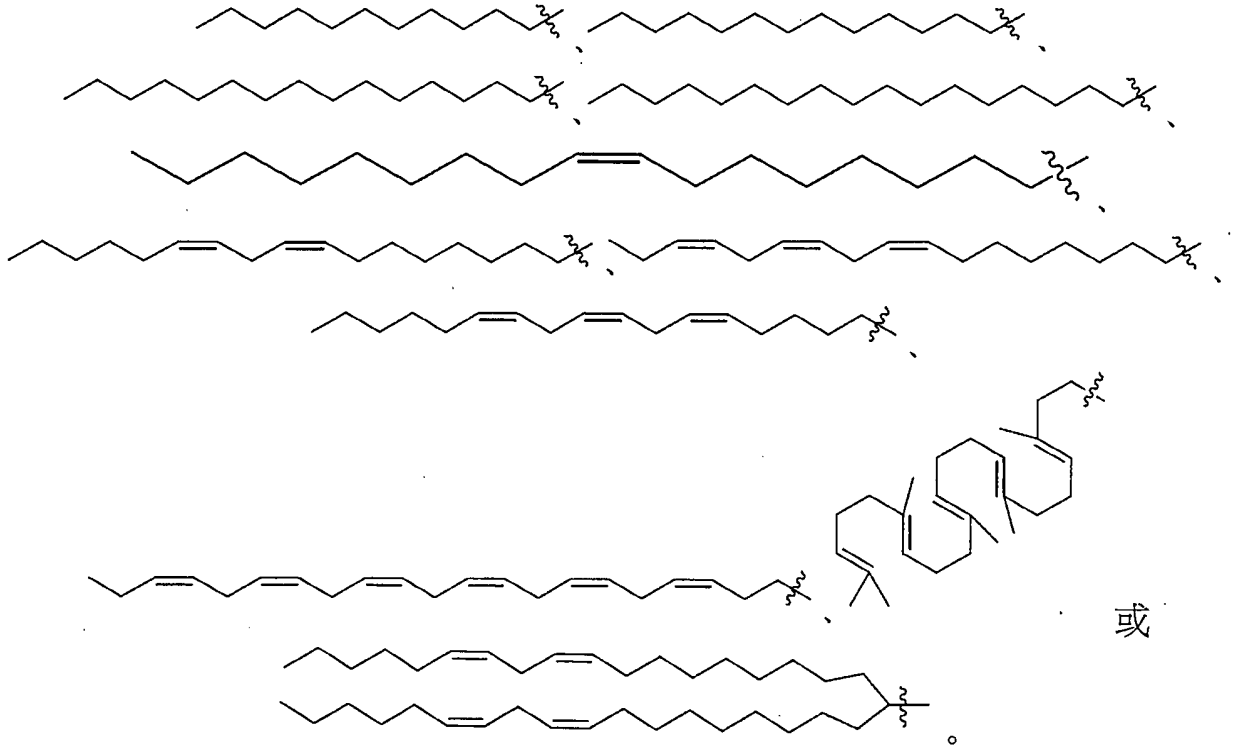
在一些實施例中，脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例中，脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{10}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{10}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{11}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{11}部分不飽和直鏈

脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{12}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{12}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{13}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{13}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{14}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{14}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{15}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{15}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{16}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{16}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{17}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{17}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{18}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{18}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{19}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{19}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{20}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{20}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{21}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{21}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{22}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{22}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{23}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{23}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{24}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{24}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{25}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{25}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{26}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{26}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包

含C_{27}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{27}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{28}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{28}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{29}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{29}部分不飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{30}飽和直鏈脂鏈。在一些實施例中，R^{LD}為或包含C_{30}部分不飽和直鏈脂鏈。

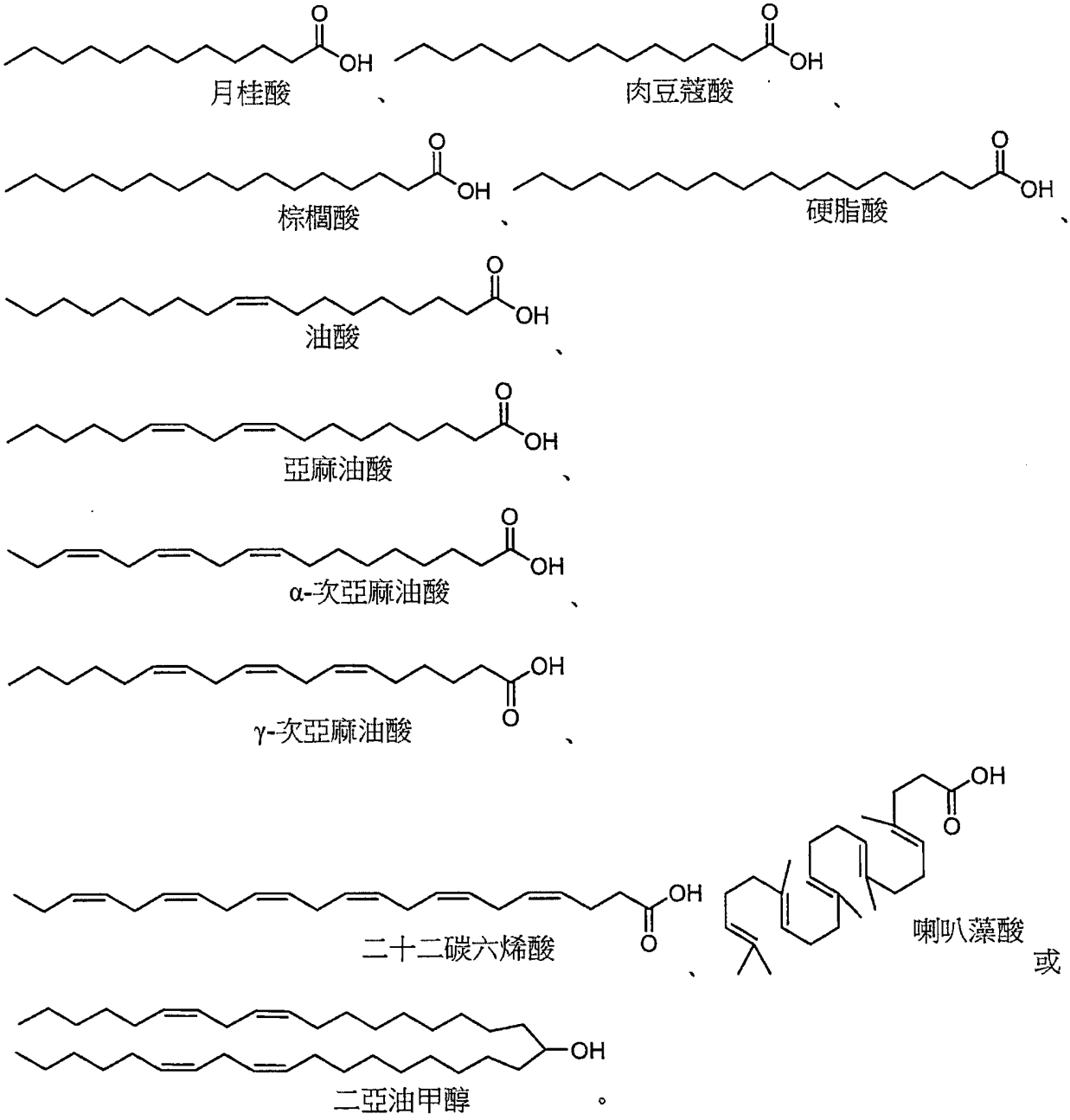
在一些實施例中，脂質具有R^{LD}-OH之結構。在一些實施例中，脂質具有R^{LD}-C(O)OH之結構。在一些實施例中，R^{LD}為



或

包含該等R^{D}基團之例示性寡核苷酸展示於例如表4中。在一些實施例中，脂質為月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(DHA或順-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸及二亞油基。在一些實施例中，脂質為月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(DHA或順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。在一些實施例

中，脂質具有以下結構：



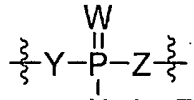
包含與此等脂質結合之例示性寡核苷酸展示於例如表4中。

在一些實施例中，脂質為以下中之任一者、包含以下中之任一者或由以下中之任一者組成：至少部分地疏水性或兩親媒性分子、磷脂、三酸甘油酯、雙酸甘油脂、單酸甘油酯、脂溶性維生素、固醇、脂肪及蠟。在一些實施例中，脂質為以下中之任一者：脂肪酸、甘油脂、甘油磷脂、鞘脂、固醇脂質、異戊烯醇脂質、醣脂、聚酮及其他分子。

根據本發明，脂質可經由多種方法併入所提供之技術中。在一些實施例中，脂質與所提供之寡核苷酸物理混合，形成所提供之組合物。在一些實施例中，脂質與寡核苷酸化學結合。

在一些實施例中，所提供組合物包含兩種或更多種脂質。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含兩種或更多種結合脂質。在一些實施例中，兩種或更多種結合脂質相同。在一些實施例中，兩種或更多種結合脂質不同。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過一種脂質。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含不同類型的結合脂質。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含相同類型之脂質。

脂質可視情況經由連接基團結合至寡核苷酸。根據本發明，可採用此項技術中各種類型之連接基團。在一些實施例中，連接基團包含磷酸酯基，其可例如用於經由類似於寡核苷酸合成中所採用之化學方式的化學方式結合脂質。在一些實施例中，連接基團包含醯胺、酯或醚基。

在一些實施例中，連接基團具有-L^{LD}-之結構。在一些實施例中，L^{LD}為具有  之結構的T^{LD}，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。在一些實施例中，T^{LD}具有式I結構。在一些實施例中，T^{LD}與寡核苷酸鏈之5'-O-形成硫代磷酸酯鍵聯(-OP(O)(S^-)O-)。在一些實施例中，T^{LD}與寡核苷酸鏈之5'-O-形成*Sp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，T^{LD}與寡核苷酸鏈之5'-O-形成*Rp*硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，T^{LD}與寡核苷酸鏈之5'-O-形成磷酸酯鍵聯(-OP(O)(O^-)O-)。在一些實施例中，T^{LD}與寡核苷酸鏈之5'-O-形成二硫代磷酸酯鍵聯。在一些實施例中，L^{LD}為-L-T^{LD}-。在一些實施例中，Y連接至-L-且-Z-為共價鍵，使得P直接連接至寡核苷酸鏈之羥基。在一些實施例中，P連接至5'端羥基(5'-O-)，形成磷

酸酯基(天然磷酸酯鍵聯)或硫代磷酸酯基(硫代磷酸酯鍵聯)。在一些實施例中，硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的且可為*Rp*或*Sp*。除非另外規定，否則連接基團中之對掌性中心(例如，T^{LD}中之P)可為立體無規或對掌性受控的，且其不視為主鏈對掌性中心之一部分，例如用於判定組合物是否為對掌性受控的。在一些實施例中，L^{LD}為-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。在一些實施例中，L^{LD}為-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

在一些實施例中，連接基團具有-L-之結構。在一些實施例中，在結合至寡核苷酸之後，脂質形成具有-L-R^{LD}之結構的部分，其中L及R^{LD}各自獨立地如本文所定義及描述。

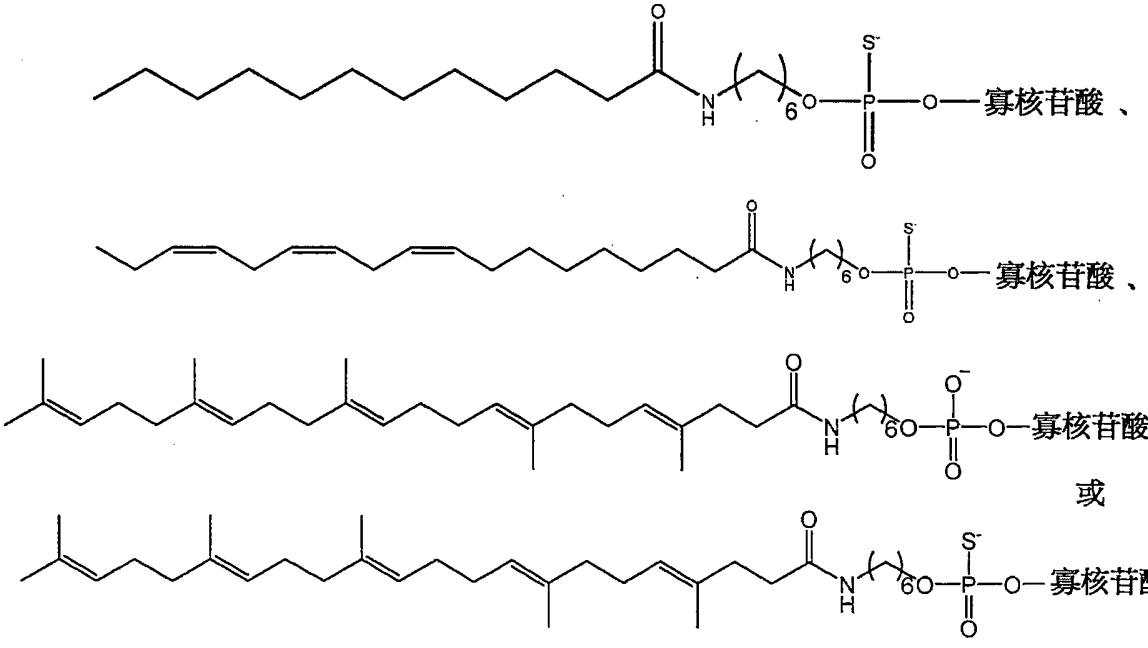
在一些實施例中，-L-包含二價脂鏈。在一些實施例中，-L-包含磷酸酯基。在一些實施例中，-L-包含硫代磷酸酯基。在一些實施例中，-L-具有-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-之結構。在一些實施例中，-L-具有-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(O^-)-之結構。

視情況經由連接基團，脂質可在各種適合位置結合至寡核苷酸。在一些實施例中，脂質經由5'-OH基團結合。在一些實施例中，脂質經由3'-OH基團結合。在一些實施例中，脂質經由一或多個糖部分結合。在一些實施例中，脂質經由一或多個鹼基結合。在一些實施例中，脂質經由一或多個核苷酸間鍵聯併入。在一些實施例中，寡核苷酸可含有多個結合脂質，其獨立地經由其5'-OH、3'-OH、糖部分、鹼基部分及/或核苷酸間鍵聯結合。

在一些實施例中，連接基團為連接組合物之二個部分的部分；舉一非限制性實例，連接基團將活性化合物以物理方式連接至脂質。適合連接基團之非限制性實例包括：不帶電連接基團；帶電連接基團；包含烷基之

連接基團；包含磷酸酯之連接基團；分支鏈連接基團；未分支連接基團；包含至少一個裂解基團之連接基團；包含至少一個氧化還原裂解基團之連接基團；包含至少一個基於磷酸酯之裂解基團之連接基團；包含至少一個酸裂解基團之連接基團；包含至少一個基於酯之裂解基團之連接基團；包含至少一個基於肽之裂解基團之連接基團。

在一些實施例中，脂質視情況經由連接基團部分結合至活性化合物。一般熟習此項技術者瞭解，可採用各種技術將脂質結合至根據本發明之活性化合物。舉例而言，關於包含羧基之脂質，該等脂質可經由羧基結合。在一些實施例中，脂質經由具有-L-之結構的連接基團結合，其中L如式**I**中所定義及描述。在一些實施例中，L包含磷酸二酯或經修飾之磷酸二酯部分。在一些實施例中，藉由脂質結合形成之化合物具有$(R^{LD}\text{-L-})_x$-(活性化合物)之結構，其中x為1或大於1之整數，且R^{LD}及L各自獨立地如本文所定義及描述。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，x大於1。在一些實施例中，x為1-50。在一些實施例中，活性化合物為寡核苷酸。舉例而言，在一些實施例中，結合物具有以下結構：

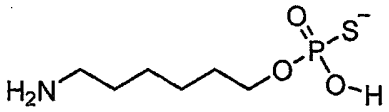


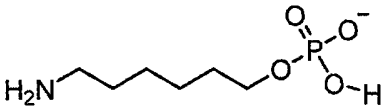
。

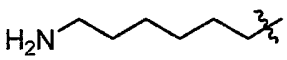
在一些實施例中，連接基團係選自：不帶電連接基團；帶電連接基團；包含烷基之連接基團；包含磷酸酯之連接基團；分支鏈連接基團；未分支連接基團；包含至少一個裂解基團之連接基團；包含至少一個氧化還原裂解基團之連接基團；包含至少一個基於磷酸酯之裂解基團之連接基團；包含至少一個酸裂解基團之連接基團；包含至少一個基於酯之裂解基團之連接基團；及包含至少一個基於肽之裂解基團之連接基團。在一些實施例中，連接基團具有-L^{LD}-之結構。在一些實施例中，連接基團具有-L-之結構。在一些實施例中，連接基團包含式**I**之鍵聯。在一些實施例中，連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-L^I-，其中L^I具有如本文所述之式**I**結構。在一些實施例中，連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(SR^1)-O-。在一些實施例中，R^1為-H，且連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(SH)-O-，在一些條件下，例如在某一pH下，為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(S^-)-O-。在一些實施例中，連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SR^1)-O-。在一些實施例中，R^1為-H，且連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SH)-O-，在一些條件下，例如在某一pH下，為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(S^-)-O-。在一些實施例中，連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(OR^1)-O-，其中R^1為-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，連接基團為-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SR^1)-O-，其中R^1為-CH_2CH_2CN。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸與連接基團偶合且形成H-連接基團-寡核苷酸之結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸結合至脂質且形成脂質-連接基團-寡核苷酸之結構，例如R^{LD}-L^{LD}-寡核苷酸。在一些實施例中，連接基團之-O-端連接至寡核苷酸。在一些實施例中，連接基團之-O-端連接至5'端寡核苷酸(-O-為5'-OH中之氧)。

在一些實施例中，連接基團包含PO (磷酸二酯鍵聯)、PS (硫代磷酸酯鍵聯)或PS2 (二硫代磷酸酯鍵聯)。包括PS連接基團之非限制性實例顯示如下。在一些實施例中，連接基團為-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]。在一些實施例中，連接基團包含C6胺基部分(-NH-$(CH_2)_6$-)，其展示於下文中。在一些實施例中，連接基團包含結合至PO、PS或PS2之C6胺基。在一些實施例中，連接基團為結合至PO、PS或PS2之C6胺基。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(OH)-連接至寡核苷酸鏈。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(OH)-連接至寡核苷酸鏈之5'-O-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(OH)-連接至寡核苷酸鏈之3'-O-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(SH)-連接至寡核苷酸鏈。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(SH)-連接至寡核苷酸鏈之5'-O-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(O)(SH)-連接至寡核苷酸鏈之3'-O-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中

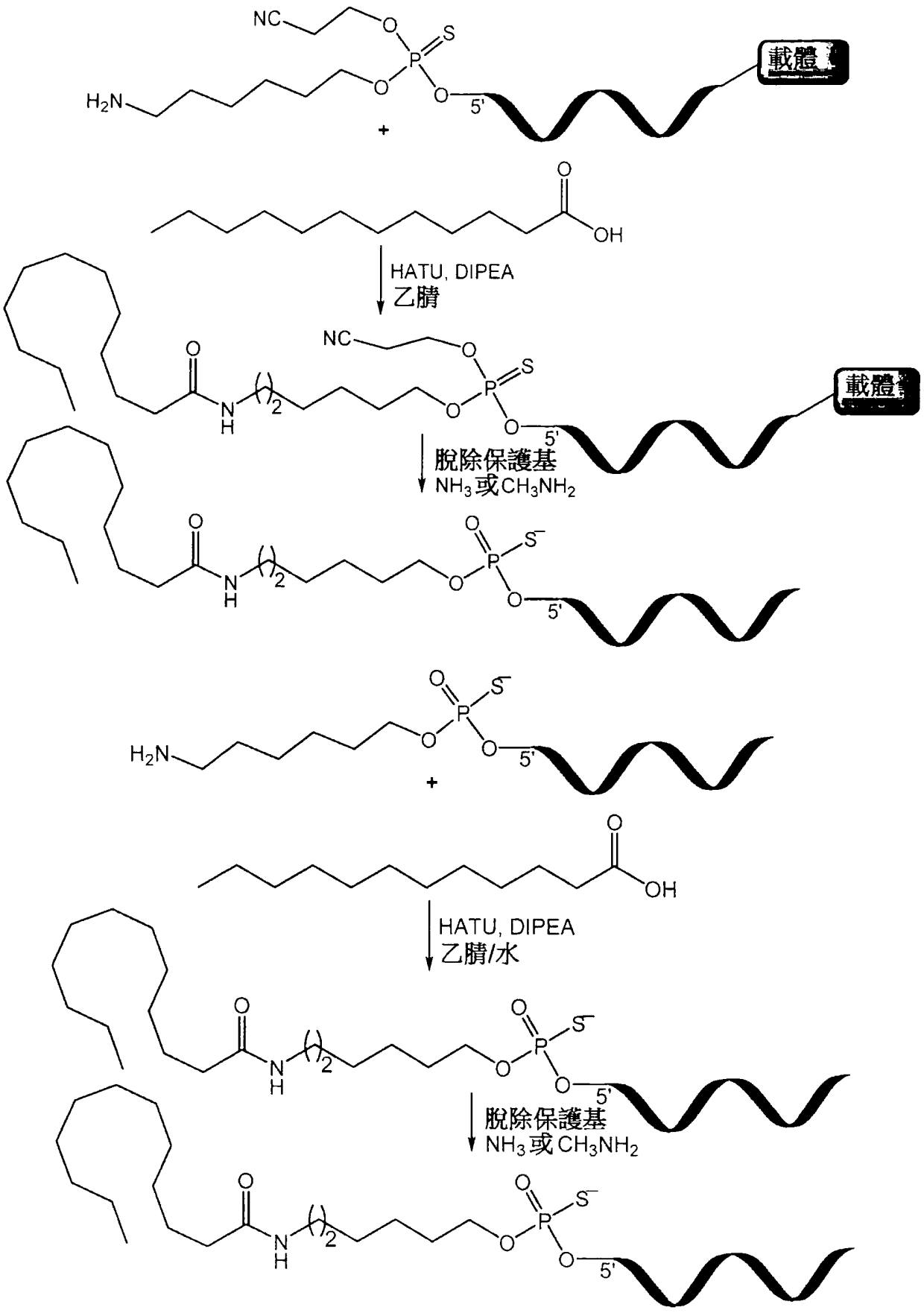
-C(O)-連接至脂質部分且-P(S)(SH)-連接至寡核苷酸鏈。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(S)(SH)-連接至寡核苷酸鏈之5'-O-。在一些實施例中，例如L^{LD}或L之連接基團為-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-連接至脂質部分且-P(S)(SH)-連接至寡核苷酸鏈之3'-O-。如一般熟習此項技術者所瞭解，在某一pH下，-P(O)(OH)-、-P(O)(SH)-、-P(S)(SH)-可分別以-P(O)(O^-)-、-P(O)(S^-)-、-P(S)(S^-)-之形式存在。在一些實施例中，脂質部分為R^{LD}。


含硫代磷酸酯基之C6胺基


含磷酸酯基之C6胺基


C6胺基

根據本發明，可使用各種化學試劑及連接基團用於結合。舉例而言，脂質、靶向組分等可使用如下所述之化學方法經由連接基團結合至寡核苷酸，以固相或不溶相製備某些所提供之寡核苷酸，例如表4中所述之彼等寡核苷酸(WV-2538、WV-2733、WV-2734、WV-2578至WV-2588、WV-2807、WV-2808、WV-3022至WV-3027、WV-3029至WV-3038、WV-3084至WV-3089、WV-3357至WV-3366、WV-3517、WV-3520、WV-3543至WV-3560、WV-3753、WV-3754、WV-3820、WV-3821、WV-3855、WV-3856、WV-3976、WV-3977、WV-3979、WV-3980、WV-4106、WV-4107等)：



在一些實施例中，本發明係關於與包含寡核苷酸及脂質之組合物相

關的組合物及方法，該脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，其中脂質結合至生物學上活性劑。在一些實施例中，本發明係關於與包含寡核苷酸及脂質之組合物相關的組合物及方法，該脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代，其中脂質結合至生物學上活性劑。

在一些實施例中，本發明係關於與包含寡核苷酸及脂質之組合物相關的組合物及方法，該脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，其中脂質不結合至生物學上活性劑。在一些實施例中，本發明係關於與包含寡核苷酸及脂質之組合物相關的組合物及方法，該脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代，其中脂質不結合至生物學上活性劑。

在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸及二亞油基，其中脂質不結合至生物學上活性劑。在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基，其中脂質不結合至生物學上活性劑。

在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸及二亞油基，其中脂質結合至生物學上活性劑。在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、

亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基，其中脂質結合至生物學上活性劑。

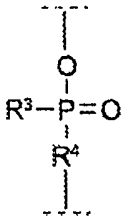
在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸及二亞油基，其中脂質直接結合至生物學上活性劑(並無連接基團插入於脂質與生物學上活性劑之間)。在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基，其中脂質直接結合至生物學上活性劑(並無連接基團插入於脂質與生物學上活性劑之間)。

在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸及二亞油基，其中脂質間接結合至生物學上活性劑(連接基團插入於脂質與生物學上活性劑之間)。在一些實施例中，組合物包含寡核苷酸及脂質，該脂質選自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基，其中脂質間接結合至生物學上活性劑(連接基團插入於脂質與生物學上活性劑之間)。

連接基團為連接組合物之二個部分的部分；舉一非限制性實例，以物理方式連接寡核苷酸與脂質的連接基團。適合連接基團之非限制性實例包括：不帶電連接基團；帶電連接基團；包含烷基之連接基團；包含磷酸

酯之連接基團；分支鏈連接基團；未分支連接基團；包含至少一個裂解基團之連接基團；包含至少一個氧化還原裂解基團之連接基團；包含至少一個基於磷酸酯之裂解基團之連接基團；包含至少一個酸裂解基團之連接基團；包含至少一個基於酯之裂解基團之連接基團；包含至少一個基於肽之裂解基團之連接基團。在一些實施例中，連接基團為不帶電連接基團或帶電連接基團。在一些實施例中，連接基團包含烷基。

在一些實施例中，連接基團包含磷酸酯。在各種實施例中，磷酸酯亦可藉由用氮(橋連胺基磷酸酯)、硫(橋連硫代磷酸酯)及碳(橋連亞甲基膦酸酯)置換橋接氧(亦即連接磷酸酯與核苷之氧)來加以修飾。置換可發生在任一連接氧或二個連接氧處。在一些實施例中，當橋接氧為核苷之3'-氧時，可用碳置換。在一些實施例中，當橋接氧為核苷之5'-氧時，可用氮置換。在各種實施例中，包含磷酸酯之連接基團包含以下中之任何一或多者：二硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、硼烷膦酸酯或式(I)化合物：



(I)，其中R^3選自OH、SH、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基及C_{6-10}芳氧基，其中C_{1-6}烷基及C_{6-10}芳基未經取代或視情況獨立地經1至3個獨立地選自鹵基、羥基及NH_2之基團取代；且R^4選自O、S、NH或CH_2。

在一些實施例中，連接基團包含直接鍵或諸如氧或硫之原子、諸如NR^1、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH之單元或諸如以下之原子鏈：經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜

芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷芳基烷基、烷芳基烯基、烷芳基炔基、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、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，其中一或多個亞甲基可由O、S、S(O)、SO_2、$N(R_1)_2$、C(O)、可裂解連接基團、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環間雜或封端；其中R^1為氫、醯基、脂族基或經取代之脂族基。

在一些實施例中，連接基團為分支鏈連接基團。在一些實施例中，分支鏈連接基團之分支點可為至少三價，但可為四價、五價或六價原子，或呈現此類多價之基團。在一些實施例中，分支點為-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在每次出現時獨立地為H或視情況經取代之烷基。在其他實施例中，分支點為甘油或甘油衍生物。

在一個實施例中，連接基團包含至少一個可裂解連接基團。

舉一非限制性實例，可裂解鍵聯基團在細胞外部可足夠穩定，但其在進入目標細胞後裂解，釋放出連接基團固持在一起之二個部分。舉一非限制性實例，可裂解鍵聯基團在目標細胞中或在第一參考條件(其可例如選擇用於模擬或代表細胞內條件)下之裂解比在個體血液中或在第二參考

條件(其可例如選擇用於模擬或代表血液或血清中所存在之條件)下快至少10倍或更多倍、至少100倍。可裂解鍵聯基團對裂解劑敏感，例如pH、氧化還原電位或降解分子之存在。一般而言，裂解劑在細胞內部比在血清或血液中更普遍或以更高含量或活性存在。此類降解劑之實例包括：選擇用於特定受質或不具有受質特異性之氧化還原劑，包括例如細胞中存在之氧化或還原酶或還原劑，諸如硫醇，其可藉由還原降解氧化還原可裂解之鍵聯基團；酯酶；可建立酸性環境之內體或試劑，例如產生5或更小之pH者；可藉由用作通用酸、肽酶(其可為受質特異性的)及磷酸酶來水解或降解酸可裂解鍵聯基團之酶。

舉一非限制性實例，諸如二硫鍵之可裂解鍵聯基團可對pH敏感。人類血清之pH為7.4，而平均細胞內pH略低，在約7.1-7.3範圍內。內體具有酸性更強之pH，在5.5-6.0範圍內，且溶酶體具有酸性甚至更強之pH，為約5.0。一些連接基團將具有在適宜pH下裂解，藉此自細胞內部之配位體釋放出陽離子脂質或將其釋放至細胞之所要區室中的可裂解鍵聯基團。

舉一非限制性實例，連接基團可包括可藉由特定酶裂解之可裂解鍵聯基團。併入連接基團中之可裂解鍵聯基團之類型可視待靶向細胞而定。舉例而言，靶向肝臟之配位體可經由包括酯基之連接基團鍵聯至陽離子脂質。肝臟細胞富含酯酶，且因此連接基團在肝臟細胞中將比在不富含酯酶之細胞類型中更有效裂解。富含酯酶之其他細胞類型包括肺、腎皮質及睾丸之細胞。

舉一非限制性實例，連接基團可含有肽鍵，其可在靶向富含肽酶之細胞類型(諸如肝臟細胞及滑膜細胞)時使用。

舉一非限制性實例，可藉由測試降解劑(或條件)裂解候選鍵聯基團之

能力來評估候選可裂解鍵聯基團之適用性。亦需要測試候選可裂解鍵聯基團在血液中或與其他非目標組織接觸時的抗裂解能力。因此，可判斷第一與第二條件之間的相對裂解敏感性，其中選擇第一條件以指示目標細胞中之裂解且選擇第二條件以指示其他組織或生物流體(例如血液或血清)中之裂解。評估可在無細胞系統、細胞、細胞培養物、器官或組織培養物或整個動物中進行。其可適用於在無細胞或培養條件中進行初始評估且藉由在整個動物中進一步評估進行確認。舉一非限制性實例，適用候選化合物在細胞中(或在選擇用於模擬細胞內條件之活體外條件下)之裂解比血液或血清(或在選擇用於模擬細胞外條件之活體外條件下)中快至少2、4、10或100倍。

在一些實施例中，連接基團包含氧化還原可裂解鍵聯基團。舉一非限制性實例，一類可裂解鍵聯基團為在還原或氧化後裂解之氧化還原可裂解鍵聯基團。還原可裂解鍵聯基團之非限制性實例為二硫化物鍵聯基團(-S-S-)。為判斷候選可裂解鍵聯基團是否為適合「還原可裂解鍵聯基團」或例如是否適於與特定寡核苷酸部分及特定靶向劑一起使用，可關注本文所述之方法。舉一非限制性實例，使用此項技術中已知模擬細胞(例如目標細胞)中將觀測到的裂解速率之試劑，藉由與二硫蘇糖醇(DTT)或其他還原劑一起培育來評估候選物。候選物亦可在選擇用於模擬血液或血清條件之條件下評估。舉一非限制性實例，候選化合物在血液中裂解至多10%。舉一非限制性實例，適用候選化合物在細胞中(或在選擇用於模擬細胞內條件之活體外條件下)之降解比在血液中(或在選擇用於模擬細胞外條件之活體外條件下)快至少2、4、10或100倍。候選化合物之裂解速率可使用標準酶動力學分析法在選擇用於模擬細胞內介質之條件下測定且與選

擇用於模擬胞外介質之條件比較。

在一些實施例中，連接基團包含基於磷酸酯之可裂解鍵聯基團，其藉由降解或水解磷酸酯基之試劑裂解。細胞中裂解磷酸酯基之試劑的實例為細胞中之酶，諸如磷酸酶。基於磷酸酯之鍵聯基團之實例為-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-。其他非限制性實例為-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-。另一非限制性實例為-O-P(O)(OH)-O-。在各種實施例中，Rk為以下中之任一者：OH、SH、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基及C_{6-10}芳氧基，其中C_{1-6}烷基及C_{6-10}芳基未經取代或視情況獨立地經1至3個獨立地選自鹵基、羥基及NH_2之基團取代；且R^4選自O、S、NH或CH_2。

在一些實施例中，連接基團包含酸可裂解鍵聯基團，其為在酸性條件下裂解之鍵聯基團。舉一非限制性實例，酸可裂解鍵聯基團在pH為約6.5或更低(例如約6.0、5.5、5.0或更低)之酸性環境中裂解或藉由諸如可充當通用酸之酶的試劑裂解。在細胞中，特定低pH細胞器(諸如內體及溶酶體)可為酸可裂解鍵聯基團提供裂解環境。酸可裂解鍵聯基團之實例包括(但不限於)腙、酯及胺基酸之酯。酸可裂解基團可具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。在另一非限制性實例中，當連接至酯之氧的碳(烷氧基)

為芳基時，為經取代之烷基或三級烷基，諸如二甲基戊基或第三丁基。

在一些實施例中，連接基團包含基於酯之鍵聯基團。舉一非限制性實例，基於酯之可裂解鍵聯基團藉由細胞中之諸如酯酶及醯胺酶的酶裂解。基於酯之可裂解鍵聯基團的實例包括(但不限於)伸烷基、伸烯基及伸炔基之酯。酯可裂解鍵聯基團具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等候選物可使用與上文所述類似之方法評估。

在一些實施例中，連接基團包含基於肽之裂解基團。基於肽之可裂解鍵聯基團藉由細胞中之諸如肽酶及蛋白酶的酶裂解。基於肽之可裂解鍵聯基團為胺基酸之間形成以獲得寡肽(例如二肽、三肽等)及多肽的肽鍵。舉一非限制性實例，基於肽之可裂解基團不包括醯胺基(--C(O)NH--)。醯胺基可在任何伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵為胺基酸之間形成以獲得肽及蛋白質的特定類型之醯胺鍵。舉一非限制性實例，基於肽之裂解基團可限於胺基酸之間形成以產生肽及蛋白質的肽鍵(亦即醯胺鍵)且不包括整個醯胺官能基。舉一非限制性實例，基於肽之可裂解鍵聯基團可具有通式-NHCHR^{A}C(O)NHCHR^{B}C(O)-，其中R^{A}及R^{B}為二個相鄰胺基酸之R基。此等候選物可使用與上文所述類似之方法評估。

此項技術中報導之任何連接基團皆可使用，如非限制性實例包括美國專利申請案第20150265708號中所述之彼等連接基團。

在一些實施例中，根據本發明，使用此項技術中已知之任何方法，將脂質結合至寡核苷酸。

用於將脂質結合至寡核苷酸之程序的非限制性實例提供於實例中。舉例而言，脂質(例如，硬脂酸或喇叭藻酸)可使用C6 PO連接基團結合至寡核苷酸(例如，WV-3473)，產生：WV-3545，5'-

Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU -3'，其中Mod015L001係基於硬脂酸及C6 PO連接基團；及WV-3546，5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU -3'，其中Mod020L001係基於喇叭藻酸及C6 PO連接基團；WV-3856，5'-Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU -3'，其中Mod015L001係基於硬脂酸及C6 PO連接基團；及WV-3559，5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU -3'，其中Mod020L001係基於喇叭藻酸及C6 PO連接基團。此等寡核苷酸在各種活體外分析中有效。

靶向組分

在一些實施例中，所提供之組合物進一步包含靶向組分或部分。靶向組分可結合或不結合至脂質或生物學上活性劑。在一些實施例中，靶向組分結合至生物學上活性劑。在一些實施例中，生物學上活性劑結合至脂質及靶向組分。如此處所述，在一些實施例中，生物學上活性劑為所提供之寡核苷酸。因此，在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物除脂質及寡核苷酸之外，進一步包含靶向要素。可根據本發明使用各種靶向組分，例如脂質、抗體、肽、碳水化合物等。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$之結構。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸具有[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}之結構。在一些實施例中，L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}與R^{LD}之組合、或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個靶向組分。

根據本發明，靶向組分可經由多種方法併入所提供之技術中。在一些實施例中，靶向組分與所提供之寡核苷酸物理混合，形成所提供之組合物。在一些實施例中，靶向組分與寡核苷酸化學結合。

在一些實施例中，所提供組合物包含兩種或更多種靶向組分。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含兩種或更多種結合靶向組分。在一些實施例中，兩種或更多種結合靶向組分相同。在一些實施例中，兩種或更多種結合靶向組分不同。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含不超過一種靶向組分。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含不同類型的結合靶向組分。在一些實施例中，所提供組合物之寡核苷酸包含相同類型之靶向組分。

靶向組分可視情況經由連接基團結合至寡核苷酸。根據本發明，可採用此項技術中各種類型之連接基團。在一些實施例中，連接基團包含磷酸酯基，其可例如用於經由類似於寡核苷酸合成中所採用之化學方式的化學方式結合靶向組分。在一些實施例中，連接基團包含醯胺、酯或醚基。在一些實施例中，連接基團具有-L-之結構。靶向組分可經由與脂質相同或不同之連接基團結合。

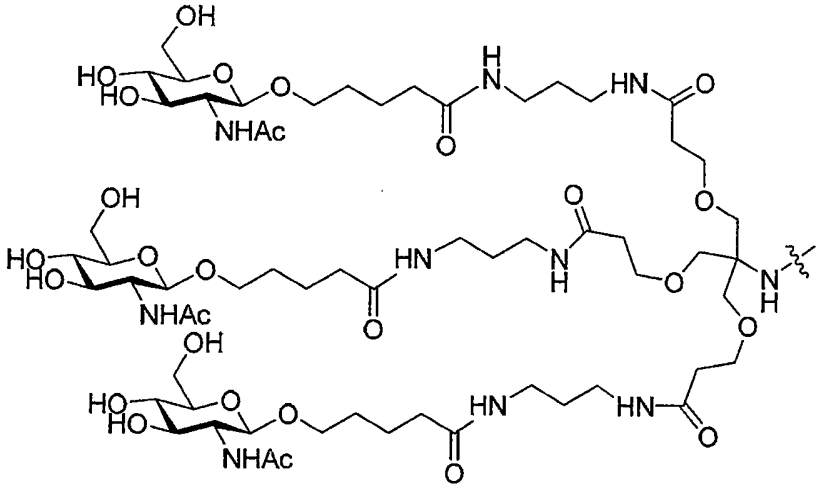
視情況經由連接基團，靶向組分可在各種適合位置結合至寡核苷酸。在一些實施例中，靶向組分經由5'-OH基團結合。在一些實施例中，靶向組分經由3'-OH基團結合。在一些實施例中，靶向組分經由一或多個糖部分結合。在一些實施例中，靶向組分經由一或多個鹼基結合。在一些實施例中，靶向組分經由一或多個核苷酸間鍵聯併入。在一些實施例中，寡核苷酸可含有多個結合靶向組分，其獨立地經由其5'-OH、3'-OH、糖部分、鹼基部分及/或核苷酸間鍵聯結合。靶向組分及脂質可在相同、相

鄰及/或間隔開的位置結合。在一些實施例中，靶向組分在寡核苷酸之一端結合，且脂質在另一端結合。

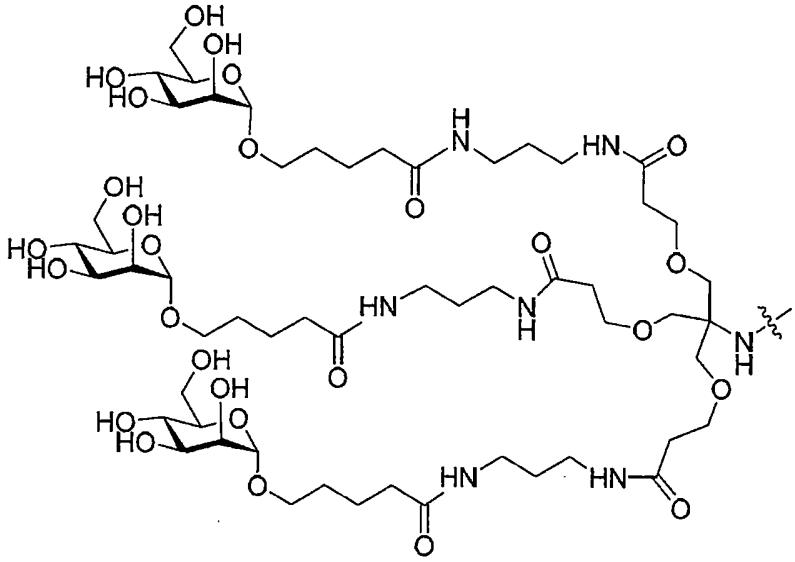
在一些實施例中，靶向組分與所靶向細胞表面上之蛋白質相互作用。在一些實施例中，該等相互作用有助於內化至所靶向的細胞中。在一些實施例中，靶向組分包含糖部分。在一些實施例中，靶向組分包含多肽部分。在一些實施例中，靶向組分包含抗體。在一些實施例中，靶向組分為抗體。在一些實施例中，靶向組分包含抑制劑。在一些實施例中，靶向組分為小分子抑制劑之部分。在一些實施例中，抑制劑為所靶向細胞之表面上的蛋白質的抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為於目標細胞表面上表現之碳酸酐酶抑制劑。在一些實施例中，碳酸酐酶為I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV或XVI。在一些實施例中，碳酸酐酶經膜結合。在一些實施例中，碳酸酐酶為IV、IX、XII或XIV。在一些實施例中，抑制劑為IV、IX、XII及/或XIV。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶III抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶IV抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶IX抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶XII抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為碳酸酐酶XIV抑制劑。在一些實施例中，抑制劑包含或為磺醯胺(例如，Supuran, CT. *Nature Rev Drug Discover* **2008**, *7*, 168-181中所述之彼等，該等磺醯胺以引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，抑制劑為磺醯胺。在一些實施例中，所靶向之細胞為肌肉細胞。

在一些實施例中，靶向組分為如本發明中所定義及描述之R^{LD}。在一些實施例中，本發明提供包含R^{LD}之寡核苷酸。在一些實施例中，本發明

提供寡核苷酸組合物，其包含含有R^{LD}之寡核苷酸。在一些實施例中，本發明提供寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含R^{LD}之寡核苷酸。在一些實施例中，本發明提供包含R^{LD}之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，R^{LD}包含或為

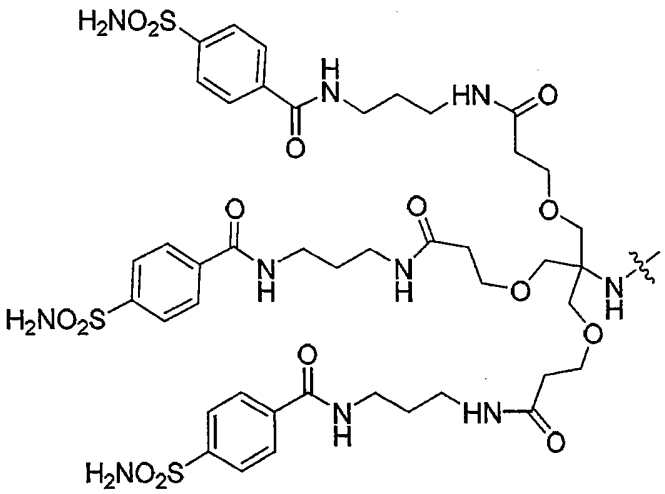


。在一些實施例中，R^{LD}

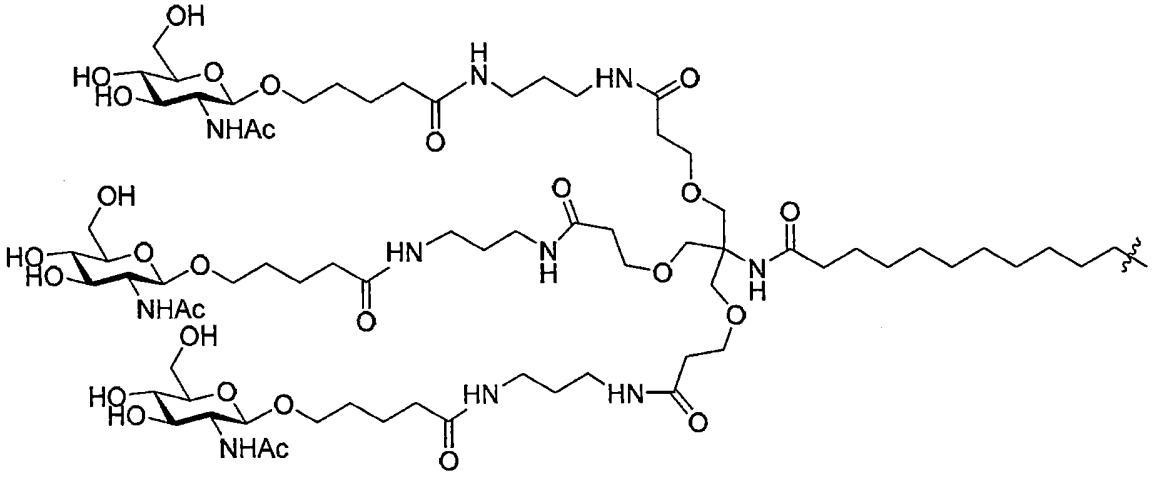


包含或為

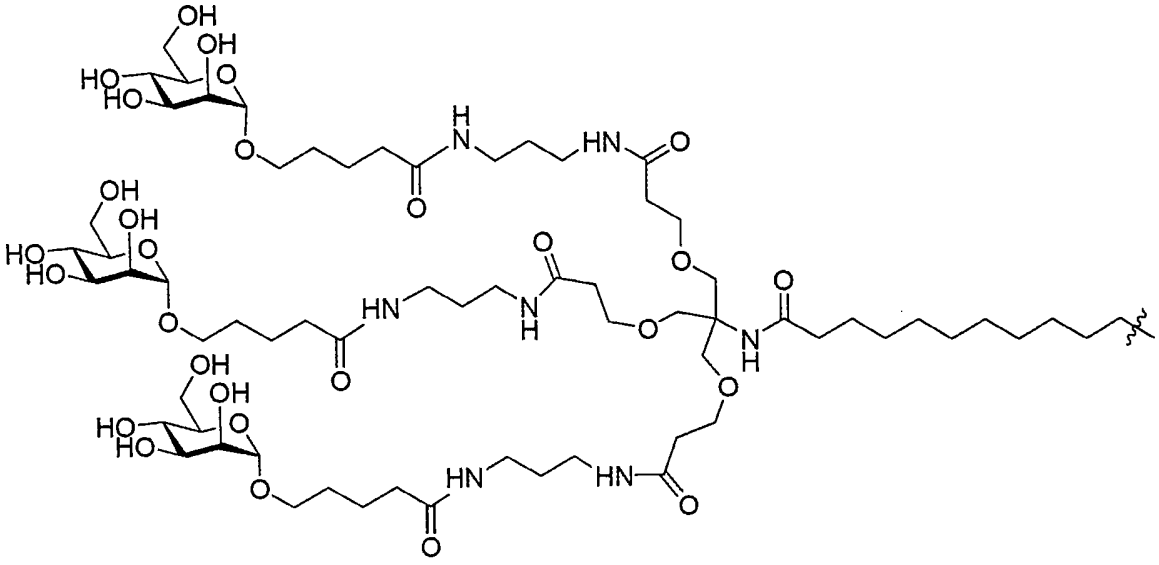
。在一些實施例



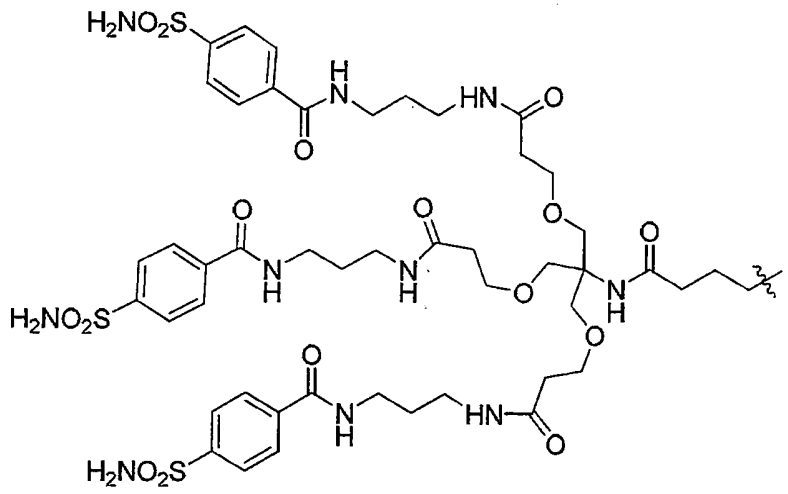
中，R^{LD}包含或為 。在一些實施例中，R^{LD}包含或為 。在一些實施例中，R^{LD}包含或為



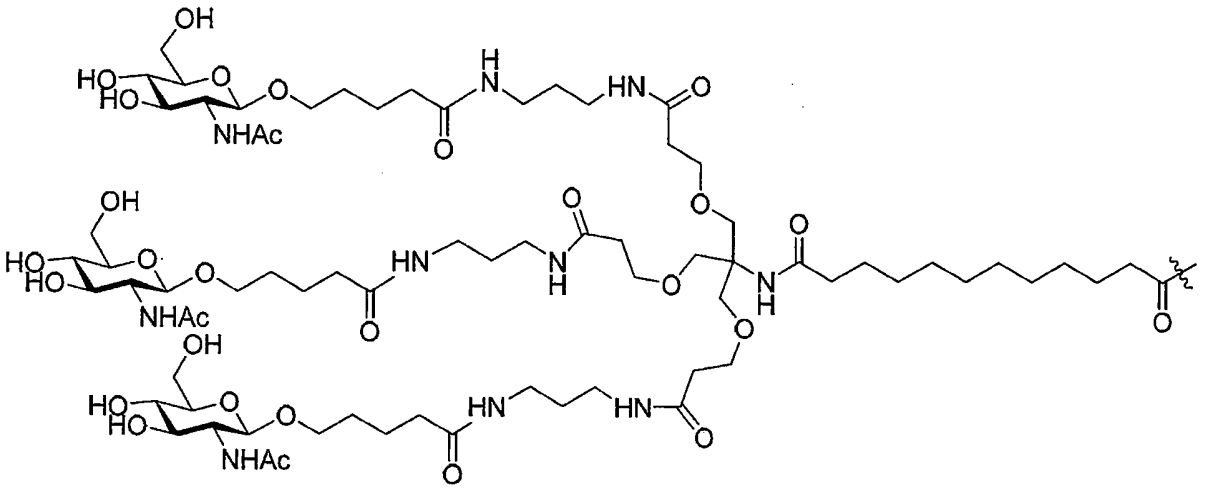
。在一些實施例中，R^{LD}包含或為



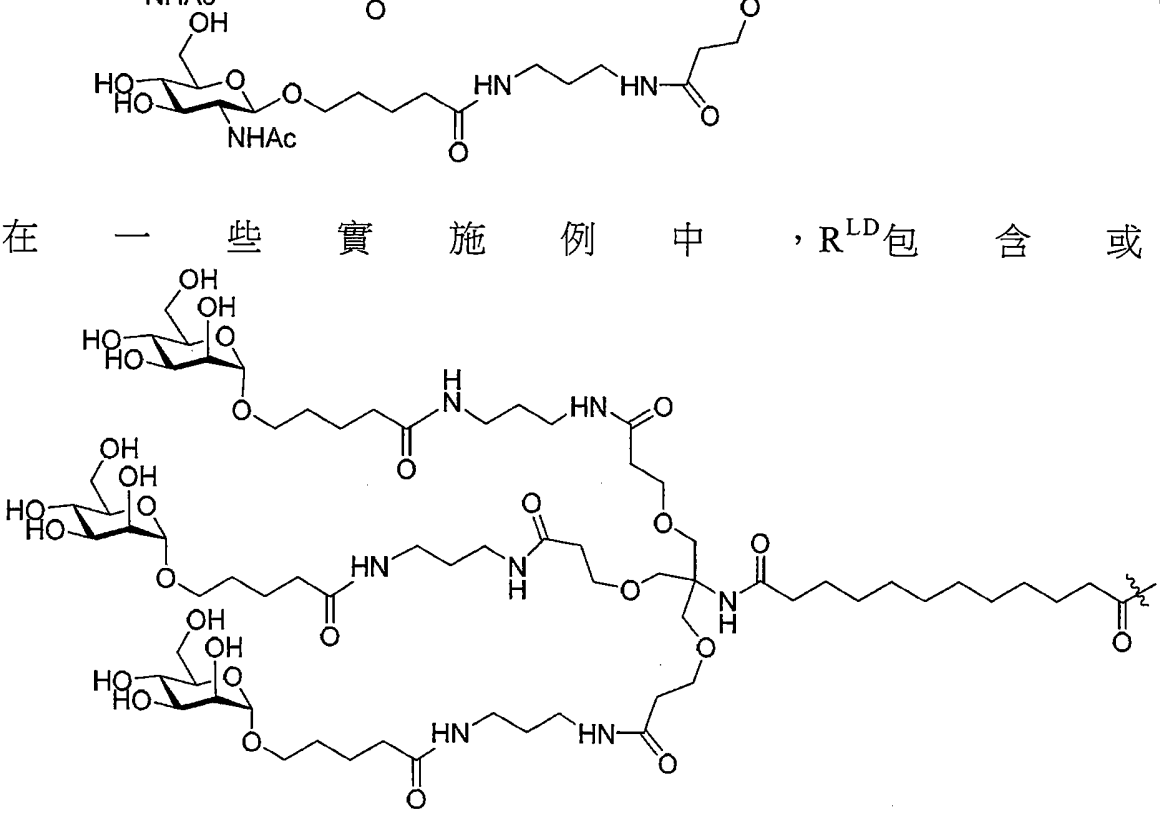
。在一些實施例中，R^{LD}包含或為



。在一些實施例中，R^{LD}包含

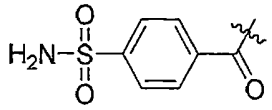


或為

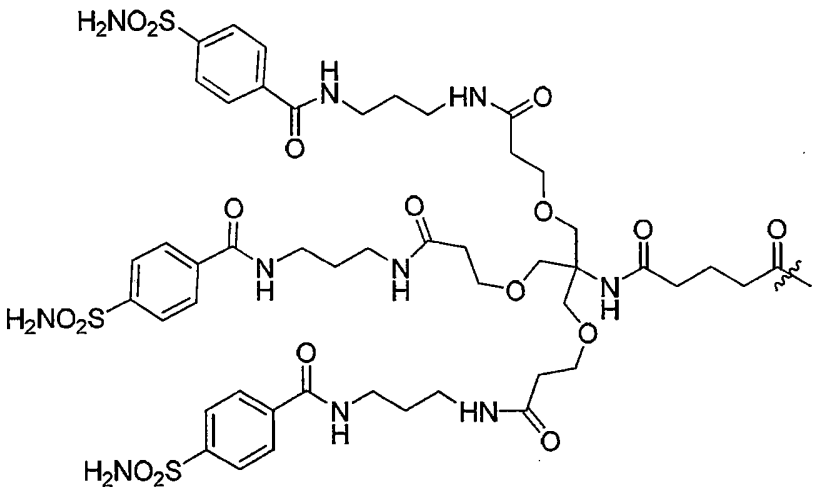


。在一些實施例中，R^{LD}包含或為

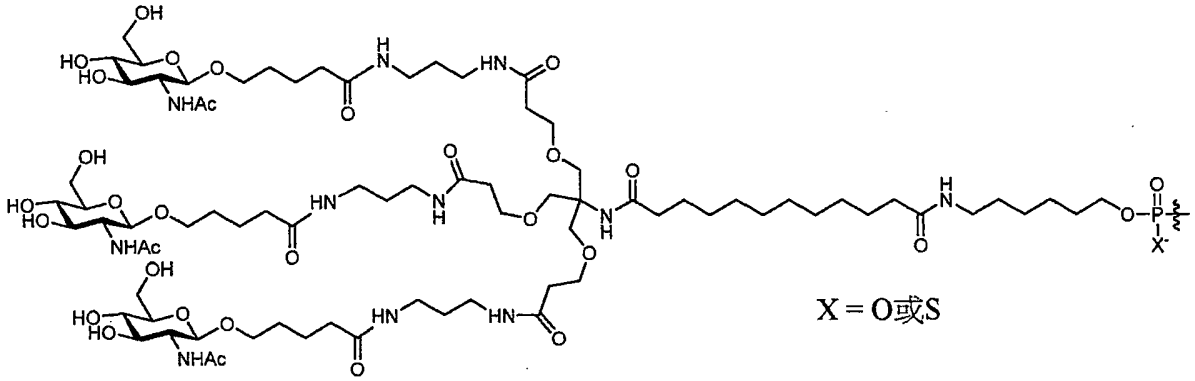
。在一些實施例中，R^{LD}包含或為



。在一些實施例中，R^{LD}包

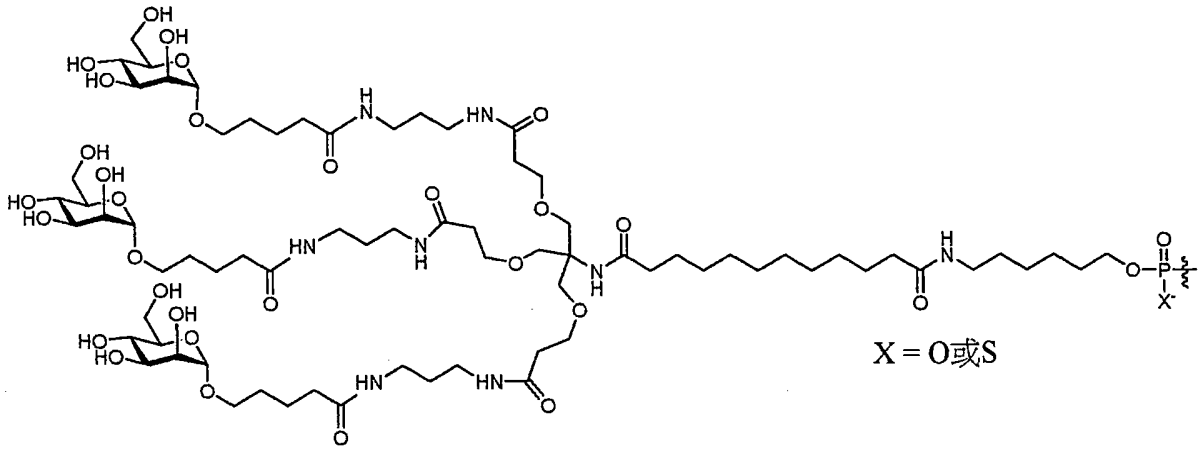


含或為 。在一些實施例中，R^{LD}包含或為



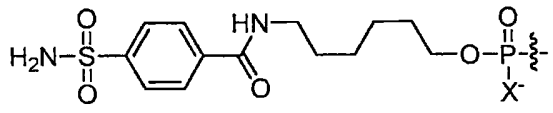
。

在一些實施例中，R^{LD}包含或為

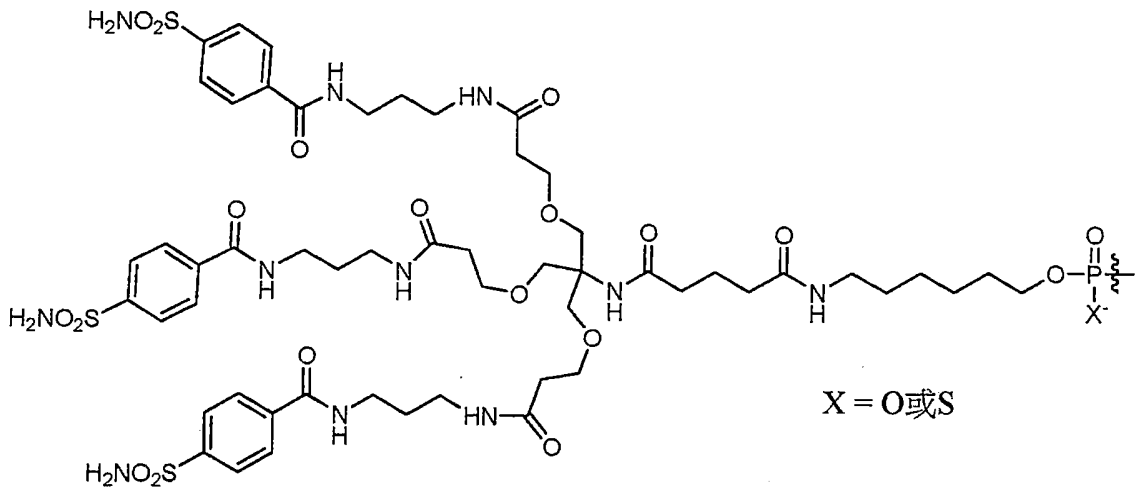


。

在一些實施例中，R^{LD}包含或為



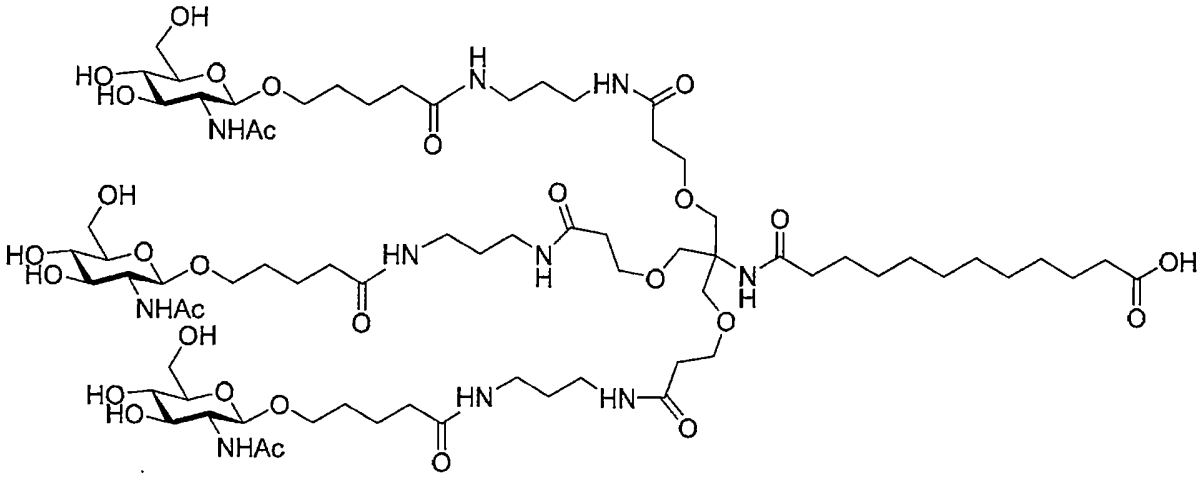
。在一些實施例中，R^{LD}包含或



為 。

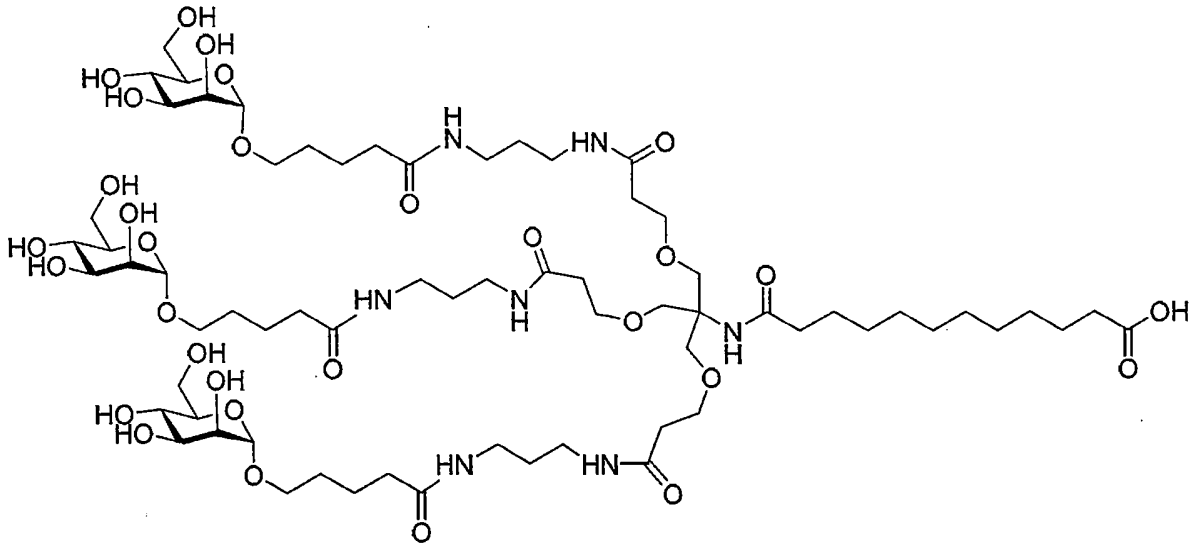
在一些實施例中，R^{LD}為靶向組分，其包含或為脂質部分。在一些實施例中，X為O。在一些實施例中，X為S。

在一些實施例中，本發明提供用於將各種部分結合至寡核苷酸鏈之技術(例如，試劑、方法等)。在一些實施例中，本發明提供用於將靶向組分結合至寡核苷酸鏈之技術。在一些實施例中，本發明提供包含用於結合之靶向組分的酸，例如R^{LD}-COOH。在一些實施例中，本發明提供用於結合之連接基團，例如L^{LD}。一般熟習此項技術者瞭解，可採用多種已知且廣泛實踐的技術來與根據本發明之寡核苷酸鏈結合。在一些實施例中，所提供之酸為

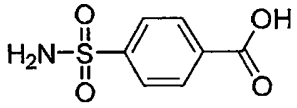
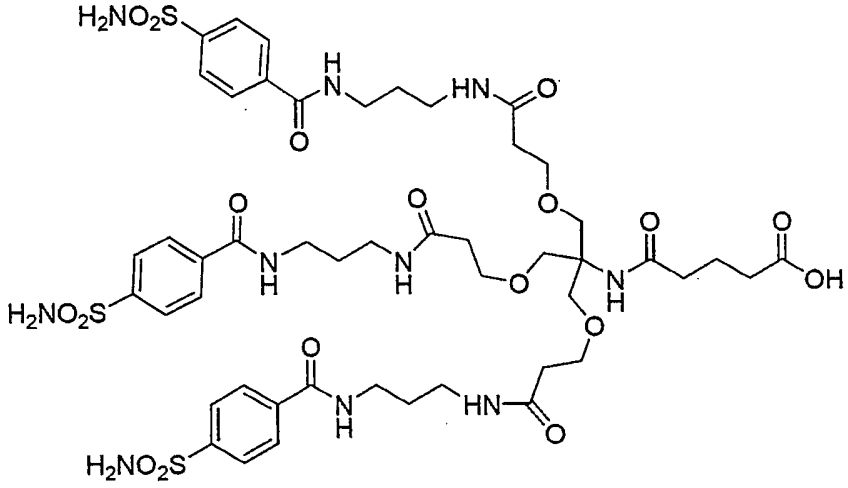


。

在一些實施例中，所提供之酸為



。

在一些實施例中，所提供之酸為  。在一些實施例中，所提供之酸為  。在一些實施例中，所提供之酸為脂肪酸，其可提供脂質部分作為靶向組分。在一些實施例中，本發明提供用於製備該等酸之方法及試劑。

在一些實施例中，所提供之化合物，例如試劑、產品(例如，寡核苷酸、胺基酸酯等)等為至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%純。在一些實施例中，純度為至少50%。在一些實施例中，純度為至少75%。在一些實施例中，純度為至少80%。在一些實施例中，純度為至少85%。在一

些實施例中，純度為至少90%。在一些實施例中，純度為至少95%。在一些實施例中，純度為至少96%。在一些實施例中，純度為至少97%。在一些實施例中，純度為至少98%。在一些實施例中，純度為至少99%。

例示性用途

在一些實施例中，本發明涵蓋包含脂質及生物學上活性劑之組合物的用途。在一些實施例中，本發明提供用於將生物學上活性劑傳遞至目標位置的方法，其包含投與所提供之組合物。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至細胞中。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至肌肉細胞中。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至組織內之細胞中。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至器官內之細胞中。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至個體內之細胞中，包含向個體投與所提供之組合物。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至細胞質中。在一些實施例中，所提供之方法將生物學上活性劑傳遞至細胞核中。

在一些實施例中，本發明係關於與生物學上活性劑傳遞至肌肉細胞或組織、或哺乳動物(例如人類個體)體內之肌肉細胞或組織之相關的方法，該方法涉及使用包含生物劑及脂質之組合物。任一或多種選自以下之其他組分：聚核苷酸、染料、嵌入劑(例如吖啶)、交聯劑(例如補骨脂素或絲裂黴素C)、卟啉(例如TPPC4、德卟啉(texaphyrin)或賽卟啉(Sapphyrin))、多環芳族烴(例如，吩嗪或二氫吩嗪)、人工核酸內切酶、螯合劑、EDTA、烷基化劑、磷酸酯、胺基、巰基、PEG (例如，PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚胺基、烷基、經取代烷基、放射性標記之標誌物、酶、半抗原(例如，生物素)、輸送/吸收促進劑(例如，阿司匹靈

(aspirin)、維生素E或葉酸)、合成核糖核酸酶、蛋白質，例如醣蛋白，或肽，例如對協同配位體具有特異性親和力之分子，或抗體，例如抗體、激素、激素受體、非肽物質、脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔因子或藥物。在一些實施例中，本發明係關於組合物或與組合物相關的方法，該組合物包含生物學上活性劑及包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈的脂質。在一些實施例中，本發明係關於組合物或與組合物相關的方法，該組合物包含生物學上活性劑及脂質，該脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在一些實施例中，本發明提供對掌性受控寡核苷酸組合物及選自由以下組成之群的脂質：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基，其中該組合物適合將寡核苷酸傳遞至肌肉細胞或組織，或哺乳動物(例如，人類個體)體內之肌肉細胞或組織。在一些實施例中，生物學上活性劑為包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸，且所提供之組合物為寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物。在一些實施例中，生物學上活性劑為包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之寡核苷酸，且所提供之組合物為寡核苷酸之非對掌性受控寡核苷酸組合物。

在一些實施例中，本發明係關於一種將生物學上活性劑傳遞至細胞或組織之方法，其中該方法包含以下步驟：提供包含生物學上活性劑及脂質之組合物；及使細胞或組織與組合物接觸；在一些實施例中，本發明係關於一種向個體投與生物學上活性劑之方法，其中該方法包含以下步驟：提供包含生物學上活性劑及脂質之組合物；及向個體投與組合物。在一些實施例中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。在一些實施例

中，脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。在各種實施例中，脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。在一些實施例中，生物學上活性劑選自由以下組成之群：小分子、肽、蛋白質、CRISPR-Cas系統之組分、碳水化合物、治療劑、化學治療劑、疫苗、核酸及脂質。在一些實施例中，核酸為寡核苷酸、反義寡核苷酸、RNAi劑、微小RNA、免疫調節核酸、適體、與Piwi相互作用之RNA (piRNA)、小核仁RNA (snoRNA)、核糖核酸酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir (例如，微小RNA、lncRNA、ncRNA或其他核酸之拮抗劑)、質體、載體或其一部分。在一些實施例中，所提供之組合物為包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯之核酸的對掌性受控寡核苷酸組合物。在各種實施例中，肝外細胞或組織為肌肉細胞或組織。在各種實施例中，肌肉相關病症為肌肉減少症、肌肉運動障礙、肌肉萎縮相關病症、肌肉退化、肌無力、肌肉萎縮症、杜興氏肌肉萎縮症、心臟衰竭、呼吸病症、由營養不良及疾病引起之骨骼肌退化、與受損胰島素依賴型信號傳導相關的肌肉相關疾病、肌肉萎縮性側索硬化、脊髓性肌肉萎縮及脊髓損傷、缺血性肌肉疾病。在一些實施例中，本發明係關於一種向個體之肌肉細胞或組織投與核酸(舉一非限制性實例，寡核苷酸或立體限定之寡核苷酸)的方法，其中該個體罹患肌肉相關疾病或病症，其中該方法包含以下步驟：提供包含脂質及核酸之組合物，及向個體投與治療有效量之組合物。

在一些實施例中，生物學上活性劑為寡核苷酸，其序列為或包含與細胞核酸中所靶向之元件實質上互補的元件。在一些實施例中，所靶向之

元件為或包含與肌肉疾病、病症或病狀相關的序列元件。在一些實施例中，肌肉疾病、病症或病狀為DMD。在一些實施例中，細胞核酸為或包含轉錄物。在一些實施例中，細胞核酸為或包含初級轉錄物。在一些實施例中，細胞核酸為或包含基因組核酸。本發明認識到，某些脂質及其他化合物適用於將生物學上活性劑傳遞至例如哺乳動物或人類個體中之細胞及組織。多種用於傳遞該等藥劑之技術可能具有不能靶向所要細胞或組織之缺點。

生物學上活性劑至肝外組織之傳遞仍然很困難。Juliano報導，儘管在臨床水準上有所進展，但寡核苷酸之活體內有效傳遞仍然是一項重大挑戰，尤其是肝外部位。Juliano 2016 Nucl. Acids Res. Doi: 10.1093/nar/gkw236。Lou亦報導，siRNA至肝外器官之傳遞仍然是將該技術用於大量疾病的最大障礙。Lou 2014 SciBX 7(48); doi:10.1038/scibx.2014.1394。

本發明涵蓋某些出人意料的發現，包括某些脂質及其他化合物在將生物學上活性劑傳遞至特定細胞及組織方面尤其有效，該等細胞及組織包括肝外細胞及組織，舉非限制性實例，包括肌肉細胞及組織。

在一些實施例中，所提供組合物改變轉錄物剪接，使得不當目標及/或生物功能得以抑制。在一些實施例中，在該等情況下，所提供之組合物亦可誘導轉錄物在雜交之後裂解。

在一些實施例中，所提供組合物改變轉錄物剪接，因此所要目標及/或生物功能得以增強。在一些實施例中，藉由併入化學修飾、立體化學及/或其組合，所提供組合物可有效地抑制或防止目標轉錄物在接觸之後裂解。

在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含四個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含五個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含十個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含約15個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含約20個或更多個經修飾之糖部分。在一些實施例中，複數個寡核苷酸各自包含約25個或更多個經修飾之糖部分。

例示性實施例

在一些實施例中，本發明提供以下例示性實施例：

1. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

2. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含5'端區，其包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯；3'端區，其包含2、3、4、

5、6、7、8、9、10個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯；及介於5'端區與3'區之間的中間區，其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

3. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^5獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^3獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；

各Nu^m獨立地為核苷酸單元；且

其中至少2、3、4、5、6、7、8、9、10個連續Nu^5及至少2、3、4、5、6、7、8、9、10個連續Nu^3為Nu^S，且至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯或*R*p核苷酸間鍵聯。

4. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有$5'\text{-}[Nu^S]_{z1}\text{-}[Nu^m]_{z2}\text{-}[Nu^S]_{z3}\text{-}3'$之結構。

5. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之第一個為寡核苷酸之第一個核苷酸間鍵聯。

6. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯之最後一個為寡核苷酸之最後一個核苷酸間鍵聯。

7. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含2個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

8. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含3個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

9. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含4個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

10. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含5個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

11. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含6個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

12. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含7個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

13. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含8個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

14. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端包含2個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

15. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端包含3個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

16. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含4個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

17. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含5個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

18. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含6個或更多個

連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

19. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含7個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

20. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端包含8個或更多個連續經修飾之核苷酸間鍵聯。

21. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'及3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之每一者獨立地具有式I結構。

22. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之每一者為硫代磷酸酯。

23. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之每一者為硫代磷酸酯。

24. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之每一者為*S*p。

25. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯中之每一者為*S*p。

26. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含1個或多個天然磷酸酯鍵聯。

27. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含2個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

28. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含3個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

29. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含4個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

30. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含5個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

31. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含6個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

32. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含7個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

33. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含8個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

34. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含1個或多個*R*p核苷酸間鍵聯。

35. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含2個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

36. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含3個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

37. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含4個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

38. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含5個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

39. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含6個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

40. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含7個或更多個*R*p核苷酸間鍵聯。

41. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含8個或更多

個*R*p核苷酸間鍵聯。

42. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含1個或多個*S*p核苷酸間鍵聯。

43. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含2個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

44. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含3個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

45. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含4個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

46. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含5個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

47. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含6個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

48. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含7個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

49. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含8個或更多個*S*p核苷酸間鍵聯。

50. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自獨立地包含含-F核苷酸單元。

51. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含1個或多個含-F核苷單元。

52. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含2個或更多個含-F核苷單元。

53. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含3個或更多個含-F核苷單元。

54. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含4個或更多個含-F核苷單元。

55. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含5個或更多個含-F核苷單元。

56. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含6個或更多個含-F核苷單元。

57. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含8個或更多個含-F核苷單元。

58. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含9個或更多個含-F核苷單元。

59. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含10個或更多個含-F核苷單元。

60. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中包含5'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含含-F核苷單元。

61. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中包含5'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯之各核苷酸單元獨立地包含含-F核苷單元。

62. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中包含3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯之核苷酸單元包含含-F核苷單元。

63. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中包含3'端連續經修飾之核苷酸間鍵聯之各核苷酸單元獨立地包含含-F核苷單元。

64. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中中間區包含一或多個包

含含-F核苷單元的核苷酸單元。

65. 如實施例64之組合物，其中核苷酸單元中之一或多者包含天然磷酸酯鍵聯。

66. 如實施例64或65之組合物，其中核苷酸單元中之一或多者包含經修飾之核苷酸間鍵聯。

67. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

第一複數個寡核苷酸包含一或多個含-F核苷單元。

68. 如實施例67之組合物，其中該組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有以下結構：

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

其中：

各Nu^5獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^3獨立地為核苷酸單元，且至少一個為Nu^S或Nu^F；

各Nu^S獨立地為包含經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷酸單元；

各Nu^F獨立地為包含-F之核苷酸單元；

z1、z2及z3各自獨立地為0-100，其中z1、z2及z3中之至少一者不為0；

各Nu^m獨立地為核苷酸單元；且

其中Nu^5、Nu^3及Nu^m中之至少一者為Nu^F。

69. 如實施例68之組合物，其中至少一個Nu^5及至少一個Nu^3為Nu^F。

70. 如實施例67至69中之任一者的組合物，其中該組合物包含第一複數個寡核苷酸，其各自具有$5'\text{-}[Nu^F]_{z1}\text{-}[Nu^m]_{z2}\text{-}[Nu^F]_{z3}\text{-}3'$之結構。

71. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^S獨立地包含具有式I結構之經修飾之核苷酸間鍵聯。

72. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^S包含硫代磷酸酯鍵聯。

73. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。

74. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含對掌性受控*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。

75. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^S包含經修飾之糖部分。

76. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^S包含2'-F糖部分。

77. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含2'-F糖部分。

78. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含式I之經修飾之核苷酸間鍵聯。

79. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含硫代磷酸酯鍵聯。

80. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含對掌性受控經修飾之核苷酸間鍵聯。

81. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各Nu^F包含對掌性受控*Sp*經修飾之核苷酸間鍵聯。

82. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-

F修飾之糖部分。

83. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。

84. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含天然磷酸酯鍵聯。

85. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經修飾之核苷酸間鍵聯。

86. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含對掌性受控*S*p經修飾之核苷酸間鍵聯。

87. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含對掌性受控*R*p經修飾之核苷酸間鍵聯。

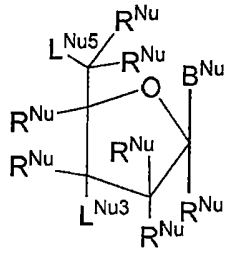
88. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-OR^1修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基，及天然磷酸酯鍵聯。

89. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分，及經修飾之核苷酸間鍵聯。

90. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分，及對掌性受控*S*p經修飾之核苷酸間鍵聯。

91. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個Nu^m包含經2'-F修飾之糖部分，及對掌性受控*R*p經修飾之核苷酸間鍵聯。

92. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中Nu^S、Nu^F及Nu^m各自獨立地具有以下結構：



其中：

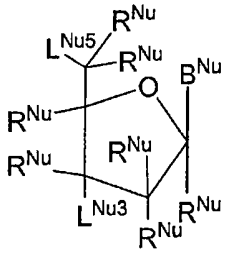
B^{Nu}為視情況經取代之核鹼基；

各R^{Nu}獨立地為R^1、R'、-L-R^1或-L-R'，其中R^1、R'及L各自獨立地如所定義及描述；

L^{Nu5}為共價鍵，或若在寡核苷酸之5'端，則為R^{Nu}；且

L^{Nu3}為具有式I結構之核苷酸間鍵聯，或若在寡核苷酸之3'端，則為R^{Nu}。

93. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中Nu^S、Nu^F及Nu^m各自獨立地具有以下結構：



。

94. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中B^{Nu}視情況經A、T、C、G及U取代；

95. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個Nu^S、Nu^F及Nu^m中，二個R^{Nu}基團與其插入原子一起形成環系統。

96. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個Nu^S、Nu^F及Nu^m中，2'-R^{Nu}為2'-OR^1。

97. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中在1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10個或更多個Nu^S、Nu^F及Nu^m中，2'-R^{Nu}為2'-F。

98. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中L^{Nu5}為5'-OH、經保護之5'-OH、或-O-或共價鍵。

99. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中L^{Nu3}具有式I結構、3'-OH或經保護之3'-OH。

100. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z1、z2及z3之總和為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、50或更大。

101. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z1為4或更大。

102. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z1為5或更大。

103. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z1為6或更大。

104. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z2為4或更大。

105. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z2為5或更大。

106. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z2為6或更大。

107. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z3為4或更大。

108. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z3為5或更大。

109. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z3為6或更大。

110. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中z1等於z3。

111. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中$[Nu^5]_{z1}$、$[Nu^S]_{z1}$或$[Nu^F]_{z1}$為5'翼或5'端區。

112. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中$[Nu^5]_{z3}$、$[Nu^S]_{z3}$或$[Nu^F]_{z3}$為3'翼或3'端區。

113. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中$[Nu^m]_{z2}$為核心或中間

區。

114. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含2個或更多個含-F核苷單元。

115. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含3個或更多個含-F核苷單元。

116. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含4個或更多個含-F核苷單元。

117. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含5個或更多個含-F核苷單元。

118. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含6個或更多個含-F核苷單元。

119. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含7個或更多個含-F核苷單元。

120. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含8個或更多個含-F核苷單元。

121. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含9個或更多個含-F核苷單元。

122. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含10個或更多個含-F核苷單元。

123. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個含-F核苷單元。

124. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

各自包含含有以下之5'端區：2個或更多個含-F核苷單元。

125. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：3個或更多個含-F核苷單元。

126. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：4個或更多個含-F核苷單元。

127. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：5個或更多個含-F核苷單元。

128. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：6個或更多個含-F核苷單元。

129. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：7個或更多個含-F核苷單元。

130. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之5'端區：8個或更多個含-F核苷單元。

131. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端連續核苷單元之第一核苷單元為寡核苷酸之第一核苷單元。

132. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個各自包含-F之核苷單元。

133. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：2個或更多個含-F核苷單元。

134. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：3個或更多個含-F核苷單元。

135. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

各自包含含有以下之3'端區：4個或更多個含-F核苷單元。

136. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：5個或更多個含-F核苷單元。

137. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：6個或更多個含-F核苷單元。

138. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：7個或更多個含-F核苷單元。

139. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含含有以下之3'端區：8個或更多個含-F核苷單元。

140. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端連續核苷單元之最後一個核苷單元為寡核苷酸之最後一個核苷單元。

141. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中含-F核苷單元為連續的。

142. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中含-F核苷單元包含經2'-F修飾之糖部分。

143. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中含-F核苷酸單元包含經修飾之核苷酸間鍵聯。

144. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各含-F核苷酸單元，若其包含核苷酸間鍵聯，則包含經修飾之核苷酸間鍵聯。

145. 如實施例143至144中之任一者的組合物，其中經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性的。

146. 如實施例143至144中之任一者的組合物，其中經修飾之核苷酸間鍵聯為對掌性受控的。

147. 如實施例143至146中之任一者的組合物，其中經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

148. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含2個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

149. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含3個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

150. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含4個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

151. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含5個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

152. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含6個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

153. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含7個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

154. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含8個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

155. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含9個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

156. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含10個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

157. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含11個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

158. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

包含12個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

159. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含13個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

160. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含14個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

161. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

162. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含16個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

163. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含17個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

164. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含18個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

165. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含19個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

166. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

167. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含2個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

168. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含3個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

169. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含4個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

170. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含5個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

171. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含6個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

172. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各經修飾之核苷酸間鍵聯獨立地具有式**I**結構。

173. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各經修飾之核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

174. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之各對掌性經修飾之核苷酸間鍵聯獨立地為對掌性受控的。

175. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物為對掌性受控的，因為第一複數個寡核苷酸具有由以下定義之相同寡核苷酸類型：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

176. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸包含一或多個2'-OR^1糖修飾。

177. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸包含二個或更多個2'-OR^1糖修飾。

178. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸包含三個或更多個2'-OR^1糖修飾。

179. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸包含四

個或更多個2'-OR^1糖修飾。

180. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸包含五個或更多個2'-OR^1糖修飾。

181. 如實施例176至180中之任一者的組合物，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。

182. 如實施例176至180中之任一者的組合物，其中R^1為甲基。

183. 如實施例176至182中之任一者的組合物，其中包含2'-OR^1糖修飾之核苷酸單元具有天然磷酸酯鍵聯。

184. 如實施例176至183中之任一者的組合物，其中各包含2'-OR^1糖修飾之核苷酸單元具有天然磷酸酯鍵聯。

185. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸與轉錄物中之目標序列雜交。

186. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中鹼基序列與轉錄物中之目標序列互補。

187. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

188. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個寡核苷酸，其：

1) 具有與轉錄物中之目標序列互補的共同鹼基序列；及

2) 包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯，

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合

物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

189. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，因為相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸增濃，其中：

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，該轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

190. 如實施例188或189之寡核苷酸組合物，其中第一複數個寡核苷酸之含量為預定的。

191. 如實施例2之寡核苷酸組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含一或多個經修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯。

192. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個經修飾之糖部分。

193. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個經修飾之糖部分。

194. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含四個或更多個經修飾之糖部分。

195. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含五個或更多個經修飾之糖部分。

196. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含十個或更多個經修飾之糖部分。

197. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約15個或更多個經修飾之糖部分。

198. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約20個或更多個經修飾之糖部分。

199. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約25個或更多個經修飾之糖部分。

200. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約5%或更多為經修飾之糖部分。

201. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約10%或更多為經修飾之糖部分。

202. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約20%或更多為經修飾之糖部分。

203. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約30%或更多為經修飾之糖部分。

204. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約40%或更多為經修飾之糖部分。

205. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約50%或更多為經修飾之糖部分。

206. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷

酸中之糖部分的約60%或更多為經修飾之糖部分。

207. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約70%或更多為經修飾之糖部分。

208. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約80%或更多為經修飾之糖部分。

209. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約85%或更多為經修飾之糖部分。

210. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約90%或更多為經修飾之糖部分。

211. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中之糖部分的約95%或更多為經修飾之糖部分。

212. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個連續未經修飾之糖部分。

213. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個連續未經修飾之糖部分。

214. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個連續未經修飾之糖部分。

215. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續未經修飾之糖部分。

216. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續未經修飾之糖部分。

217. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續未經修飾之糖部分。

218. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約7個連續未經修飾之糖部分。

219. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續未經修飾之糖部分。

220. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續未經修飾之糖部分。

221. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續未經修飾之糖部分。

222. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續未經修飾之糖部分。

223. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續未經修飾之糖部分。

224. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個未經修飾之糖部分。

225. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個未經修飾之糖部分。

226. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個未經修飾之糖部分。

227. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個未經修飾之糖部分。

228. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個未經修飾之糖部分。

229. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

各自包含不超過約95%未經修飾之糖部分。

230. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約90%未經修飾之糖部分。

231. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約85%未經修飾之糖部分。

232. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約80%未經修飾之糖部分。

233. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約70%未經修飾之糖部分。

234. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約60%未經修飾之糖部分。

235. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約50%未經修飾之糖部分。

236. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約40%未經修飾之糖部分。

237. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約30%未經修飾之糖部分。

238. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20%未經修飾之糖部分。

239. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10%未經修飾之糖部分。

240. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5%未經修飾之糖部分。

241. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含雙環糖修飾。

242. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含具有連接二個環碳原子之-L-或-O-L-橋的雙環糖修飾。

243. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含具有4'-$CH(CH_3)$-O-2'橋之雙環糖修飾。

244. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含N-嗎啉基部分。

245. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為N-嗎啉基寡核苷酸。

246. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分具有2'修飾。

247. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OR^1。

248. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OR^1，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。

249. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-MOE。

250. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OMe。

251. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為*S*-cEt。

252. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包

含2'修飾，其中2'修飾為FANA。

253. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為FRNA。

254. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-F。

255. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，且2'修飾為2'-OR^1或2'-F，其中R^1不為氫。

256. 如實施例1至243中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，且2'修飾為2'-OR^1或2'-F，其中R^1不為視情況經取代之C_{1-6}烷基。

257. 如實施例255至256中之任一者的組合物，其中2'-OR^1為2'-OMe。

258. 如實施例255至257中之任一者的組合物，其中2'修飾為2'-F。

259. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個糖修飾。

260. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個糖修飾。

261. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等糖修飾為連續的。

262. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之各糖部分獨立地經修飾。

263. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含二個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

264. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含三個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

265. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含四個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

266. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含五個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

267. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含十個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

268. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約15個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

269. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約20個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

270. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含約25個或更多個經修飾之核苷酸間鍵聯。

271. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約5%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

272. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約10%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

273. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約20%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

274. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約30%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

275. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷

酸中約40%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

276. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約50%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

277. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約60%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

278. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約70%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

279. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約80%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

280. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約85%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

281. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約90%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

282. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各第一複數個寡核苷酸中約95%之核苷酸間鍵聯為經修飾之核苷酸間鍵聯。

283. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個連續天然磷酸酯鍵聯。

284. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個連續天然磷酸酯鍵聯。

285. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個連續天然磷酸酯鍵聯。

286. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續天然磷酸酯鍵聯。

287. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續天然磷酸酯鍵聯。

288. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續天然磷酸酯鍵聯。

289. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約7個連續天然磷酸酯鍵聯。

290. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續天然磷酸酯鍵聯。

291. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續天然磷酸酯鍵聯。

292. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續天然磷酸酯鍵聯。

293. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續天然磷酸酯鍵聯。

294. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續天然磷酸酯鍵聯。

295. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個連續DNA核苷酸。

296. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約9個連續DNA核苷酸。

297. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約8個連續DNA核苷酸。

298. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

各自包含不超過約7個連續DNA核苷酸。

299. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約6個連續DNA核苷酸。

300. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個連續DNA核苷酸。

301. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約4個連續DNA核苷酸。

302. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約3個連續DNA核苷酸。

303. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約2個連續DNA核苷酸。

304. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個天然磷酸酯鍵聯。

305. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個天然磷酸酯鍵聯。

306. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個天然磷酸酯鍵聯。

307. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個天然磷酸酯鍵聯。

308. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個天然磷酸酯鍵聯。

309. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約25個DNA核苷酸。

310. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20個DNA核苷酸。

311. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約15個DNA核苷酸。

312. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10個DNA核苷酸。

313. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5個DNA核苷酸。

314. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約95%天然磷酸酯鍵聯。

315. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約90%天然磷酸酯鍵聯。

316. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約85%天然磷酸酯鍵聯。

317. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約80%天然磷酸酯鍵聯。

318. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約70%天然磷酸酯鍵聯。

319. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約60%天然磷酸酯鍵聯。

320. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約50%天然磷酸酯鍵聯。

321. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

各自包含不超過約40%天然磷酸酯鍵聯。

322. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約30%天然磷酸酯鍵聯。

323. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約20%天然磷酸酯鍵聯。

324. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約10%天然磷酸酯鍵聯。

325. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自包含不超過約5%天然磷酸酯鍵聯。

326. 一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個包含一或多個翼區及一核心區之寡核苷酸，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；且

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯，且核心區獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯；或

各翼區獨立地包含一或多個經修飾之糖部分，且核心區包含一或多個未經修飾之糖部分。

327. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸包含一或多個翼區及一核心區，其中：

第一複數個寡核苷酸具有相同鹼基序列；

各翼獨立地具有二個或更多個鹼基之長度，且獨立地包含一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯且視情況包含一或多個天然磷酸酯鍵聯；且

核心區獨立地具有二個或更多個鹼基之長度且獨立地包含一或多個

經修飾之核苷酸間鍵聯。

328. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼具有與核心相同或更低百分比之經修飾之核苷酸間鍵聯。

329. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有與核心相同或更低百分比之經修飾之核苷酸間鍵聯。

330. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼具有比核心低的百分比之經修飾之核苷酸間鍵聯。

331. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼具有一或多個天然磷酸酯鍵聯。

332. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有一或多個天然磷酸酯鍵聯。

333. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心5'之翼在其5'端具有經修飾之核苷酸間鍵聯。

334. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心3'之翼在其3'端具有經修飾之核苷酸間鍵聯。

335. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯、繼之以翼中一或多個天然磷酸酯鍵聯。

336. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心5'之翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯、繼之以翼中一或多個天然磷酸酯鍵聯。

337. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心5'之翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯、繼之以翼中二個或更多個連續天然磷酸酯鍵聯。

338. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯於該翼中一或多個天然磷酸酯鍵聯之前。

339. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心3'之翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯於該翼中一或多個天然磷酸酯鍵聯之前。

340. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心3'之翼包含經修飾之核苷酸間鍵聯於該翼中二個或更多個連續天然磷酸酯鍵聯之前。

341. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼在核心5'端且在其3'端之二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯。

342. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼在核心3'端且在其5'端二個核苷之間包含天然磷酸酯鍵聯。

343. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約10%。

344. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約20%。

345. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約30%。

346. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約60%。

347. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約70%。

348. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約80%。

349. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約85%。

350. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組

合物中之該等寡核苷酸之至少約90%。

351. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該第一複數個佔該組合物中之該等寡核苷酸之至少約95%。

352. 如前述實施例中之任一者的組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式。

353. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物包含第一複數個特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中特定寡核苷酸類型之寡核苷酸具有共同鹼基修飾模式及糖修飾模式。

354. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物包含第一複數個特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中特定寡核苷酸類型之寡核苷酸在結構上相同。

355. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含二個翼區及一核心區。

356. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含不超過二個翼區及不超過一個核心區。

357. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有翼-核心-翼結構。

358. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為具有翼-核心-翼結構之間隔體。

359. 如實施例1至282中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含不超過一個翼區及不超過一個核心區。

360. 如實施例1至282中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為具有翼-核心結構之半聚體。

361. 如實施例1至282中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為具有核心-翼結構之半聚體。

362. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含對掌性核苷酸間鍵聯。

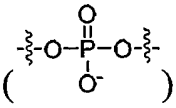
363. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過20%對掌性核苷酸間鍵聯。

364. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含對掌性核苷酸間鍵聯。

365. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過20%對掌性核苷酸間鍵聯。

366. 如實施例1至326及359至363中之任一者的組合物，其中核心5'端之翼在翼5'端包含對掌性核苷酸間鍵聯。

367. 如實施例1至326及359至363中之任一者的組合物，其中核心3'端之翼在翼3'端包含對掌性核苷酸間鍵聯。

368. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼具有僅一個對掌性核苷酸間鍵聯，且翼之其他核苷酸間鍵聯各自為天然磷酸酯鍵聯  。

369. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中對掌性核苷酸間鍵聯具有式**I**結構。

370. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中對掌性核苷酸間鍵聯具有式I結構，且其中X為S，且Y及Z為O。

371. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中對掌性核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

372. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。

373. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯為*S*p。

374. 如實施例1至372中之任一者的組合物，其中對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。

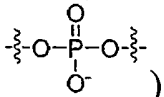
375. 如實施例1至371中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯為*R*p。

376. 如實施例1至374中之任一者的組合物，其中翼包含*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

377. 如實施例1至374中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

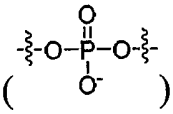
378. 如實施例1至360、362至374及376至377中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

379. 如實施例1至360、362至374及376至378中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且在翼5'端，翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

380. 如實施例1至360、362至374及376至379中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，在翼之5'端，翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯，且翼之其他核苷酸間鍵聯各自為天然磷酸酯鍵聯()。

381. 如實施例1至359、361至374及376至377中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且在翼之3'端，翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

382. 如實施例1至359、361至374、376至377及381中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且在翼之3'端，翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

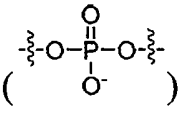
383. 如實施例1至359、361至374、376至377及381至382中之任一者的組合物，其中一個翼在共同核心之3'端，在翼之3'端，翼具有*S*p硫代磷酸酯鍵聯，且翼之其他核苷酸間鍵聯各自為天然磷酸酯鍵聯  。

384. 如實施例1至372及374至383中之任一者的組合物，其中翼包含*R*p硫代磷酸酯鍵聯。

385. 如實施例1至372及374至383中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含*R*p硫代磷酸酯鍵聯。

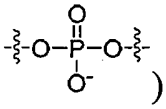
386. 如實施例1至360、362至372及374至385中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且翼具有*R*p硫代磷酸酯鍵聯。

387. 如實施例1至360、362至372及374至386中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且在翼之5'端，翼具有*R*p硫代磷酸酯鍵聯。

388. 如實施例1至360、362至372及374至387中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，在翼之5'端，翼具有*R*p硫代磷酸酯鍵聯，且翼之其他核苷酸間鍵聯各自為天然磷酸酯鍵聯  。

389. 如實施例1至359、361至372及374至385中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且翼具有*R*p硫代磷酸酯。

390. 如實施例1至359、361至372及374至385中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且在翼之3'端，翼具有*R*p硫代磷酸酯鍵聯。

391. 如實施例1至359、361至372及374至385中之任一者的組合物，其中一個翼在共同核心之3'端，在翼之3'端，翼具有*R*p硫代磷酸酯鍵聯，且翼之其他核苷酸間鍵聯各自為天然磷酸酯鍵聯()。

392. 如實施例1至371中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且其5'端核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

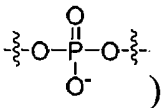
393. 如實施例1至371中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且其5'端核苷酸間鍵聯為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。

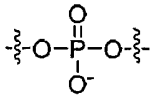
394. 如實施例1至371中之任一者的組合物，其中翼在核心之5'端，且其5'端核苷酸間鍵聯為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。

395. 如實施例1至371及392至394中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且其3'端核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

396. 如實施例1至371及392至394中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且其3'端核苷酸間鍵聯為*S*p對掌性核苷酸間鍵聯。

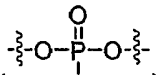
397. 如實施例1至371及392至394中之任一者的組合物，其中翼在核心之3'端，且其3'端核苷酸間鍵聯為*R*p對掌性核苷酸間鍵聯。

398. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼獨立地包含天然磷酸酯鍵聯()。

399. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼獨立地包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯()。

400. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼獨立地包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯，且翼內所有天然磷酸酯鍵聯為連續的。

401. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含天然

磷酸酯鍵聯()。

402. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

403. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含三個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

404. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含四個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

405. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含五個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

406. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯，且翼內所有天然磷酸酯鍵聯為連續的。

407. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含三個或更多個天然磷酸酯鍵聯，且翼內所有天然磷酸酯鍵聯為連續的。

408. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含四個或更多個天然磷酸酯鍵聯，且翼內所有天然磷酸酯鍵聯為連續的。

409. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含五個或更多個天然磷酸酯鍵聯，且翼內所有天然磷酸酯鍵聯為連續的。

410. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少5%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

411. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少10%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

412. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少20%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

413. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少30%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

414. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少40%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

415. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少50%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

416. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少60%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

417. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少70%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

418. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少80%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

419. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少90%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

420. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼中至少95%之核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

421. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少5%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

422. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少10%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

423. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少20%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

424. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少30%之核

苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

425. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少40%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

426. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少50%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

427. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少60%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

428. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少70%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

429. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少80%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

430. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少90%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

431. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼中至少95%之核苷酸間鍵聯獨立地為天然磷酸酯鍵聯。

432. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過15個經修飾之磷酸酯鍵聯。

433. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過10個經修飾之磷酸酯鍵聯。

434. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過9個經修飾之磷酸酯鍵聯。

435. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過8個經修飾之磷酸酯鍵聯。

436. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過7個經修飾之磷酸酯鍵聯。

437. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過6個經修飾之磷酸酯鍵聯。

438. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過5個經修飾之磷酸酯鍵聯。

439. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過4個經修飾之磷酸酯鍵聯。

440. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過3個經修飾之磷酸酯鍵聯。

441. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過2個經修飾之磷酸酯鍵聯。

442. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過1個經修飾之磷酸酯鍵聯。

443. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過15個經修飾之磷酸酯鍵聯。

444. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過10個經修飾之磷酸酯鍵聯。

445. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過9個經修飾之磷酸酯鍵聯。

446. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過8個經修飾之磷酸酯鍵聯。

447. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超

過7個經修飾之磷酸酯鍵聯。

448. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過6個經修飾之磷酸酯鍵聯。

449. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過5個經修飾之磷酸酯鍵聯。

450. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過4個經修飾之磷酸酯鍵聯。

451. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過3個經修飾之磷酸酯鍵聯。

452. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過2個經修飾之磷酸酯鍵聯。

453. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過1個經修飾之磷酸酯鍵聯。

454. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含小於100%經修飾之磷酸酯鍵聯。

455. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過95%經修飾之磷酸酯鍵聯。

456. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過90%經修飾之磷酸酯鍵聯。

457. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過80%經修飾之磷酸酯鍵聯。

458. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過70%經修飾之磷酸酯鍵聯。

459. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過60%經修飾之磷酸酯鍵聯。

460. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過50%經修飾之磷酸酯鍵聯。

461. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過40%經修飾之磷酸酯鍵聯。

462. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過30%經修飾之磷酸酯鍵聯。

463. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過20%經修飾之磷酸酯鍵聯。

464. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含不超過10%經修飾之磷酸酯鍵聯。

465. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含小於100%經修飾之磷酸酯鍵聯。

466. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過95%經修飾之磷酸酯鍵聯。

467. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過90%經修飾之磷酸酯鍵聯。

468. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過80%經修飾之磷酸酯鍵聯。

469. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過70%經修飾之磷酸酯鍵聯。

470. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超

過60%經修飾之磷酸酯鍵聯。

471. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過50%經修飾之磷酸酯鍵聯。

472. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過40%經修飾之磷酸酯鍵聯。

473. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過30%經修飾之磷酸酯鍵聯。

474. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過20%經修飾之磷酸酯鍵聯。

475. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含不超過10%經修飾之磷酸酯鍵聯。

476. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼區之核苷酸間鍵聯獨立地選自天然磷酸酯鍵聯及具有式I結構之經修飾之磷酸酯鍵聯。

477. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼區之核苷酸間鍵聯獨立地選自天然磷酸酯鍵聯及硫代磷酸酯鍵聯。

478. 如實施例1至361中之任一者的組合物，其中翼內各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

479. 如實施例1至361中之任一者的組合物，其中各翼內各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

480. 如實施例1至361中之任一者的組合物，其中翼內各核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

481. 如實施例1至361中之任一者的組合物，其中各翼內各核苷酸間鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

482. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼具有三個或更多個鹼基之長度。

483. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有四個或更多個鹼基之長度。

484. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有五個或更多個鹼基之長度。

485. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有六個或更多個鹼基之長度。

486. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有七個或更多個鹼基之長度。

487. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有八個或更多個鹼基之長度。

488. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有九個或更多個鹼基之長度。

489. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一個翼具有十個或更多個鹼基之長度。

490. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有三個或更多個鹼基之長度。

491. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有四個或更多個鹼基之長度。

492. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有五個或更多個鹼基之長度。

493. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有六個

或更多個鹼基之長度。

494. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有七個或更多個鹼基之長度。

495. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有八個或更多個鹼基之長度。

496. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有九個或更多個鹼基之長度。

497. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地具有十個或更多個鹼基之長度。

498. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有三個鹼基之長度。

499. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有四個鹼基之長度。

500. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有五個鹼基之長度。

501. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有六個鹼基之長度。

502. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有七個鹼基之長度。

503. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有八個鹼基之長度。

504. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有九個鹼基之長度。

505. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有十個鹼基之長度。

506. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有11個鹼基之長度。

507. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有12個鹼基之長度。

508. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有13個鹼基之長度。

509. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有14個鹼基之長度。

510. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中翼具有15個鹼基之長度。

511. 如實施例1至482中之任一者的組合物，其中各翼具有相同長度。

512. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼由相對於核心之糖修飾定義。

513. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼獨立地包含經修飾之糖部分。

514. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼糖部分獨立地為經修飾之糖部分。

515. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含高親和力糖修飾。

516. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分具有

2'修飾。

517. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含雙環糖修飾。

518. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含具有連接二個環碳原子之-L-或-O-L-橋的雙環糖修飾。

519. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含具有4'-$CH(CH_3)$-O-2'橋之雙環糖修飾。

520. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OR^1。

521. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OR^1，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。

522. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-MOE。

523. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為2'-OMe。

524. 如實施例1至519中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為*S*-cEt。

525. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為FANA。

526. 如實施例1至516中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分包含2'修飾，其中2'修飾為FRNA。

527. 如實施例1至515中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分具有5'修飾。

528. 如實施例1至515中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分為*R*-5'-Me-DNA。

529. 如實施例1至515中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分為*S*-5'-Me-DNA。

530. 如實施例1至515中之任一者的組合物，其中經修飾之糖部分為FHNA。

531. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各翼糖部分經修飾。

532. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼內所有經修飾之翼糖部分具有相同修飾。

533. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中所有經修飾之翼糖部分具有相同修飾。

534. 如實施例1至531中之任一者的組合物，其中至少一個經修飾之翼糖部分不同於另一經修飾之翼糖部分。

535. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含經修飾之鹼基。

536. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中翼包含2S-dT。

537. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有五個或更多個鹼基之長度。

538. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有六個或更多個鹼基之長度。

539. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有七個或更多個鹼基之長度。

540. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有八個或更

多個鹼基之長度。

541. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有九個或更多個鹼基之長度。

542. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有十個或更多個鹼基之長度。

543. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有11個或更多個鹼基之長度。

544. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有12個或更多個鹼基之長度。

545. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有13個或更多個鹼基之長度。

546. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有14個或更多個鹼基之長度。

547. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有15個或更多個鹼基之長度。

548. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有五個鹼基之長度。

549. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有六個鹼基之長度。

550. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有七個鹼基之長度。

551. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有八個鹼基之長度。

552. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有九個鹼基之長度。

553. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有十個鹼基之長度。

554. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有11個鹼基之長度。

555. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有12個鹼基之長度。

556. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有13個鹼基之長度。

557. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有14個鹼基之長度。

558. 如實施例1至536中之任一者的組合物，其中核心區具有15個鹼基之長度。

559. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區不具有任何2'修飾。

560. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各核心糖部分未經修飾。

561. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區之各糖部分為天然DNA糖部分。

562. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區包含對掌性核苷酸間鍵聯。

563. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區之各核苷酸間

鍵聯為對掌性核苷酸間鍵聯。

564. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區之各核苷酸間鍵聯為具有式I結構之對掌性核苷酸間鍵聯。

565. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區之各核苷酸間鍵聯為具有式I結構之對掌性核苷酸間鍵聯，且其中X為S，且Y及Z為O。

566. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區之各核苷酸間鍵聯為具有式I結構之對掌性核苷酸間鍵聯，且其中一個-L-R^1不為-H。

567. 如實施例1至565中之任一者的組合物，其中核心區之各核苷酸間鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

568. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有包含(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50，且n為1-10。

569. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有包含(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50，n為1-10，且m>n。

570. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有包含(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為2、3、4、5、6、7或8，且n為1。

571. 如實施例1至567中之任一者的組合物，其中核心區具有包含(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50且n為1-10。

572. 如實施例1至567及571中之任一者的組合物，其中核心區具有包含*R*p(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m為2、3、4、5、6、7或8。

573. 如實施例1至567及571至572中之任一者的組合物，其中核心區具有包含*R*p(*S*p)$_2$之主鏈對掌性中心模式。

574. 如實施例1至567中之任一者的組合物，其中核心區具有包含

(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中t為1-10，n為1-10，m為1-50，且各*N*p獨立地為*R*p或*S*p。

575. 如實施例1至567及574中之任一者的組合物，其中核心區具有包含(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中t為1-10，n為1-10，m為1-50。

576. 如實施例1至567及574至575中之任一者的組合物，其中n為1。

577. 如實施例1至567及574至576中之任一者的組合物，其中t為2、3、4、5、6、7或8。

578. 如實施例1至567及574至577中之任一者的組合物，其中m為2、3、4、5、6、7或8。

579. 如實施例1至567及574至578中之任一者的組合物，其中t及m中之至少一者大於5。

580. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有包含*S*p*S*p*R*p*S*p*S*p之主鏈對掌性中心模式。

581. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中50%或更多之對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

582. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中60%或更多之對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

583. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中70%或更多之對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

584. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中80%或更多之對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

585. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中90%或更多

之對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

586. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區中之各核苷酸間鍵聯為對掌性的，核心區具有僅一個*R*p，且核心區中之其他核苷酸間鍵聯各自為*S*p。

587. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心中之各鹼基部分未經修飾。

588. 如實施例1至586中之任一者的組合物，其中核心區包含經修飾之鹼基。

589. 如實施例1至586中之任一者的組合物，其中核心區包含經修飾之鹼基，其中經修飾之鹼基為經取代之A、T、C或G。

590. 如實施例1至587中之任一者的組合物，其中核心區中之各鹼基部分獨立地選自A、T、C及G。

591. 如實施例1至586中之任一者的組合物，其中核心區為DNA序列，其磷酸酯鍵聯獨立地經硫代磷酸酯鍵聯置換。

592. 如實施例326至591中之任一者的組合物，其中5'翼區為實施例1至325中之任一者的5'端區。

593. 如實施例326至592中之任一者的組合物，其中3'翼區為實施例1至325中之任一者的3'端區。

594. 如實施例326至593中之任一者的組合物，其中核心區為實施例1至325中之任一者的中間區。

595. 如實施例1至325中之任一者的組合物，其中5'端區為實施例326至591中之任一者的5'翼區。

596. 如實施例1至325及595中之任一者的組合物，其中3'端區為實施

例326至591中之任一者的3'翼區。

597. 如實施例1至325及595至596中之任一者的組合物，其中中間區為實施例326至591中之任一者的核心區。

598. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸為單股。

599. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸為反義寡核苷酸、拮抗miR、微小RNA、微小RNA前體、抗miR、超級miR、核糖核酸酶、Ul接附蛋白、RNA活化劑、RNAi劑、誘騙性寡核苷酸、形成三螺旋體之寡核苷酸、適體或佐劑。

600. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸為反義寡核苷酸。

601. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於10個鹼基之長度。

602. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於11個鹼基之長度。

603. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於12個鹼基之長度。

604. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於13個鹼基之長度。

605. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於14個鹼基之長度。

606. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於15個鹼基之長度。

607. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於16個鹼基之長度。

608. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於17個鹼基之長度。

609. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於18個鹼基之長度。

610. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於19個鹼基之長度。

611. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於20個鹼基之長度。

612. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於21個鹼基之長度。

613. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於22個鹼基之長度。

614. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於23個鹼基之長度。

615. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於24個鹼基之長度。

616. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有大於25個鹼基之長度。

617. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小於約200個鹼基之長度。

618. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小

於約150個鹼基之長度。

619. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小於約100個鹼基之長度。

620. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小於約50個鹼基之長度。

621. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小於約40個鹼基之長度。

622. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有小於約30個鹼基之長度。

623. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有10個鹼基之長度。

624. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有11個鹼基之長度。

625. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有12個鹼基之長度。

626. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有13個鹼基之長度。

627. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有14個鹼基之長度。

628. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有15個鹼基之長度。

629. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有16個鹼基之長度。

630. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有17個鹼基之長度。

631. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有18個鹼基之長度。

632. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有19個鹼基之長度。

633. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有20個鹼基之長度。

634. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有21個鹼基之長度。

635. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有22個鹼基之長度。

636. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有23個鹼基之長度。

637. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有24個鹼基之長度。

638. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸具有25個鹼基之長度。

639. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50。

640. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含一或多個(*R*p)p(*S*p)x(*R*p)q(*S*p)y之主鏈對掌性中心模式，其中p、x、q、y各自獨立地為0-50，p + q >0，且x+y >0。

641. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50，且n為1-10。

642. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含一或多個(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50，n為1-10，且m>n。

643. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含一或多個(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為2、3、4、5、6、7或8，且n為1。

644. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含一或多個(*S*p)m(*R*p)n之主鏈對掌性中心模式，其中m為2且n為1。

645. 如實施例1至640中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含一或多個(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m為1-50且n為1-10。

646. 如實施例1至640及645中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含*R*p(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中m為2、3、4、5、6、7或8。

647. 如實施例1至640及645至646中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含*R*p(*S*p)$_2$之主鏈對掌性中心模式。

648. 如實施例1至640中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含(*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中t為1-10，n為1-10，m為1-50，且各*N*p獨立地為*R*p或*S*p。

649. 如實施例1至640及648中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有包含(*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m之主鏈對掌性中心模式，其中t為1-10，n為1-10，m為1-50。

650. 如實施例1至649中之任一者的組合物，其中n為1。

651. 如實施例1至640及648至649中之任一者的組合物，其中t為2、3、4、5、6、7或8。

652. 如實施例1至650中之任一者的組合物，其中m為2、3、4、5、6、7或8。

653. 如實施例1至640及649至651中之任一者的組合物，其中t及m中之至少一者大於5。

654. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於3。

655. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於4。

656. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於5。

657. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於6。

658. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於7。

659. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於8。

660. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於9。

661. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中m大於10。

662. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中核心區具有包含*S*p*S*p*R*p*S*p*S*p之主鏈對掌性中心模式。

663. 如前述實施例中之任一者的組合物，其包含一或多個(*S*p)m(*R*p)n。

664. 如前述實施例中之任一者的組合物，其包含二個或更多個交替

的(*S*p)m(*R*p)n。

665. 如前述實施例中之任一者的組合物，其包含二個或更多個交替的(*S*p)2(*R*p)。

666. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中50%或更多的對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

667. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中60%或更多的對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

668. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中70%或更多的對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

669. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中80%或更多的對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

670. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中90%或更多的對掌性核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

671. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中之各核苷酸間鍵聯為對掌性的，核心區具有僅一個*R*p，且第一複數個寡核苷酸中之其他核苷酸間鍵聯各自為*S*p。

672. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中5'端核苷酸間鍵聯具有*R*p組態。

673. 如實施例1至673中之任一者的組合物，其中5'端核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

674. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中3'端核苷酸間鍵聯具有*S*p組態。

675. 如實施例1至674中之任一者的組合物，其中3'端核苷酸間鍵聯

具有*Sp*組態。

676. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為嵌段體。

677. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為交替體。

678. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸類型不為(*Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]或(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R-(SSR)3-5R)，其中加底線核苷酸經2'-*O*-MOE修飾。

679. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自以下之寡核苷酸：(*Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]或(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R-(SSR)3-5R)，其中加底線核苷酸經2'-*O*-MOE修飾。

680. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自以下之寡核苷酸：

ONT-106	(*Rp*)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9有義
ONT-107	(*Sp*)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9有義
ONT-108	(*Rp*)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義
ONT-109	(*Sp*)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義
ONT-110	(*Rp*, *Rp*)- asAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義
ONT-111	(*Sp*, *Rp*)- asGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義
ONT-112	(*Sp*, *Sp*)- asGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義
ONT-113	(*Rp*, *Sp*)- asGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT	PCSK9反義

其中小寫字母表示2'OMe RNA殘基；大寫字母表示2'OH RNA殘基；且加粗及「***s***」表示硫代磷酸酯部分；且

PCSK9 (1)	(全(*Sp*))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (2)	(全(*Rp*))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (3)	(全(*Sp*))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuusdTsdT
PCSK9 (4)	(全(*Rp*))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuusdTsdT
PCSK9 (5)	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (6)	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT

其中小寫字母表示2'-OMe RNA殘基；大寫字母表示RNA殘基；d=2'-去氧殘基；且「s」表示硫代磷酸酯部分；且

PCSK9 (7)	(全(*Rp*))- AsAsGscsAsAsAsAscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (8)	(全(*Sp*))- AsAsGscsAsAsAsAscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (9)	(全(*Rp*))- AsAGcAAAAcsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (10)	(全(*Sp*))- AsAGcAAAAcsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (11)	(全(*Rp*))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
PCSK9 (12)	(全(*Sp*))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
PCSK9 (13)	(全(*Rp*))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsuAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (14)	(全(*Sp*))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsuAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (15)	(全(*Rp*))- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (16)	(全(*Sp*))- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (17)	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (18)	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT

其中小寫字母表示2'-OMe RNA殘基；大寫字母表示RNA殘基；d=2'-去氧殘基；「s」表示硫代磷酸酯部分；且

PCSK9 (19)	(全(*Rp*))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (20)	(全(*Sp*))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (21)	(全(*Rp*))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (22)	(全(*Sp*))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (23)	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (24)	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT

其中小寫字母表示2'-OMe RNA殘基；大寫字母表示2'-F RNA殘基；d=2'-去氧殘基；且「s」表示硫代磷酸酯部分；且

PCSK9 (25)	(全(*R*p))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (26)	(全(*S*p))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (27)	(全(*R*p))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (28)	(全(*S*p))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (29)	(全(*R*p))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (30)	(全(*S*p))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (31)	(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p)-asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (32)	(*S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)-asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT

681. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自以下之寡核苷酸：

682. $d[A_RC_SA_RC_SA_RC_SA_RC_SA_RC]$、$d[C_SC_SC_SC_RC_RC_SC_SC_SC_SC]$、$d[C_SC_SC_SC_SC_SC_SC_RC_RC_SC]$及$d[C_SC_SC_SC_SC_SC_SC_RC_RC_SC_SC]$，其中R為*R*p硫代磷酸酯鍵聯，且S為*S*p硫代磷酸酯鍵聯。

683. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自以下之寡核苷酸：$GGA_RT_SG_RT_ST_R{}^mC_STCGA$、$GGA_RT_RG_ST_ST_R{}^mC_RTCGA$、$GGA_ST_SG_RT_RT_S{}^mC_STCGA$，其中R為*R*p硫代磷酸酯鍵聯，S為*S*p硫代磷酸酯鍵聯，所有其他鍵聯為PO，且各^mC為經5-甲基胞嘧啶修飾之核苷。

684. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自$T_kT_k{}^mC_kAGT^mCATGA^mCT_kT^mC_k{}^mC_k$之寡核苷酸，其中後面伴以下標『k』之各核苷表示(S)-cEt修飾，R為*R*p硫代磷酸酯鍵聯，S為*S*p硫代磷酸酯鍵聯，各^mC為經5-甲基胞嘧啶修飾之核苷，且所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯(PS)，其立體化學模式選自RSSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、

RRSSRSRRRR、RRSRSRRSSS、RRSRSSSRRR、RSRRRRSRSR、SSRSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSSRSS、RRRSSRRSRS、SRRSSRRSRS、RRRRSRSRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRR及SSSSSSSSSS。

685. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中寡核苷酸不為選自$T_kT_k{}^mC_k\underline{AGT^mCATGA^mCT}T_k{}^mC_k{}^mC_k$之寡核苷酸，其中後面伴以下標『k』之各核苷表示(S)-cEt修飾，R為*Rp*硫代磷酸酯鍵聯，S為*Sp*硫代磷酸酯鍵聯，各^mC為經5-甲基胞嘧啶修飾之核苷，且加底線核心中之所有核苷間鍵聯為硫代磷酸酯(PS)，其立體化學模式選自RSSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、RRSSRSRRRR、RRSRSRRSSS、RRSRSSSRRR、RSRRRRSRSR、SSRSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSSRSS、RRRSSRRSRS、SRRSSRRSRS、RRRRSRSRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRR及SSSSSSSSSS。

686. 如實施例684或685之組合物，其中包含(S)-cEt修飾之各核苷酸之各硫代磷酸酯部分為立體無規的。

687. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含二個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

688. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含三個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

689. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含四個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

690. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含五個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

691. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含六個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

692. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含七個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

693. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含八個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

694. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含九個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

695. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含十個或更多個天然磷酸酯鍵聯。

696. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含二個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

697. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含三個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

698. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含四個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

699. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含五個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

700. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

包含六個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

701. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含七個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

702. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含八個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

703. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含九個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

704. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含十個或更多個經修飾之磷酸酯鍵聯。

705. 如實施例696至704中之任一者的組合物，其中各經修飾之磷酸酯鍵聯為硫代磷酸酯鍵聯。

706. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含經修飾之鹼基。

707. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含經修飾之鹼基，其中經修飾之鹼基為經取代之A、T、C、U或G。

708. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中之各鹼基部分獨立地選自A、T、C、U、5-MeC及G。

709. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個對掌性核苷酸間鍵聯以大於90:10非對映異構選擇性形成。

710. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於90:10非對映異構選擇性形成。

711. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於95:5非對映異構選擇性形成。

712. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於96:4非對映異構選擇性形成。

713. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於97:3非對映異構選擇性形成。

714. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於98:2非對映異構選擇性形成。

715. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各對掌性核苷酸間鍵聯以大於98:2非對映異構選擇性形成。

716. 如實施例710至715中之任一者的組合物，其中形成對掌性核苷酸間鍵聯之非對映異構選擇性係藉由形成包含對掌性核苷酸間鍵聯及在對掌性兩側之核苷的二聚寡核苷酸來量測。

717. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之鹼基序列為或包含選自表ES3之序列。

718. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之鹼基序列為或包含選自表ES1之序列。

719. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之鹼基序列為或包含選自表1-4之序列。

720. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之鹼基序列為或包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。

721. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之鹼基序列為或包含與肌縮蛋白前體mRNA中之序列互補的序列，該序列包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核鹼基。

722. 如前述實施例中之任一者的組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變，其中轉錄物為前體mRNA，且剪接產物為mRNA。

723. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一或多個剪接產物之相對含量改變。

724. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一或多個剪接產物之含量增加。

725. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中一或多個剪接產物之含量降低。

726. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的含量及/或活性相對於在參考條件下觀察到的降低。

727. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的截短形式的含量增加。

728. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的截短形式的含量降低。

729. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的延長形式的含量增加。

730. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的延長形式的含量降低。

731. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中由轉錄物編碼之多肽的兩種或更多種不同剪接形式的相對及/或絕對含量經修飾。

732. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

之共同鹼基序列為或包含目標轉錄物之內含子中所發現的序列。

733. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為目標轉錄物之內含子中所發現的序列。

734. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為或包含目標轉錄物之外顯子中所發現的序列。

735. 如實施例1至732中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為目標轉錄物之外顯子中所發現的序列。

736. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為或包含含有目標轉錄物之剪接位點的序列。

737. 如實施例1至732中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸之共同鹼基序列為包含目標轉錄物之剪接位點的序列。

738. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中目標轉錄物為肌縮蛋白前體mRNA。

739. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中目標轉錄物為肌縮蛋白前體mRNA，且第一複數個寡核苷酸使肌縮蛋白前體mRNA之剪接產物之含量增加，其中外顯子跳過。

740. 如實施例739之組合物，其中外顯子51、53、45、50、44、52、55或8跳過。

741. 如實施例739之組合物，其中外顯子51跳過。

742. 如實施例1至737中之任一者的組合物，其中目標轉錄物為MSTN前體mRNA。

743. 如實施例742之組合物，其中目標轉錄物為MSTN前體mRNA，且第一複數個寡核苷酸使MSTN前體mRNA之剪接產物之含量增加，其中

外顯子跳過。

744. 如實施例743之組合物，其中MSTN之外顯子2跳過。

745. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有預定含量且包含一或多個對掌性受控核苷酸間鍵聯，且參考條件為不存在該組合物。

746. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸具有預定含量且包含一或多個對掌性受控核苷酸間鍵聯，且參考條件為不存在該組合物及存在參考組合物。

747. 如實施例746之組合物，其中參考組合物包含參考的複數個寡核苷酸，其中參考的複數個寡核苷酸與第一複數個寡核苷酸的不同之處僅在於參考的複數個寡核苷酸不含對掌性受控核苷酸間鍵聯。

748. 如實施例745至746中之任一者的組合物，其中該組合物為對掌性受控的。

749. 如實施例745至746中之任一者的組合物，其中該組合物為對掌性受控的，且參考組合物與該組合物之不同之處僅在於參考組合物不為對掌性受控的。

750. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含選自表1-4之寡核苷酸鹼基修飾模式。

751. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含選自表1-4之寡核苷酸糖修飾模式。

752. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸包含選自表1-4之寡核苷酸核苷酸間鍵聯修飾模式。

753. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸

包含選自表1-4之寡核苷酸核苷酸間鍵聯立體化學模式。

754. 如前述實施例中之任一者的組合物，其進一步包含一或多個脂質。

755. 如前述實施例中之任一者的組合物，其進一步包含一或多個脂質，其中至少一個脂質結合至寡核苷酸。

756. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸中之一或多者結合至一或多個脂質。

757. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸各自獨立地結合至一或多個脂質。

758. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中第一複數個寡核苷酸為以下之寡核苷酸：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545或WV-3546。

759. 一種WV-887之對掌性受控寡核苷酸組合物。

760. 一種WV-892之對掌性受控寡核苷酸組合物。

761. 一種WV-896之對掌性受控寡核苷酸組合物。

762. 一種WV-1714之對掌性受控寡核苷酸組合物。

763. 一種WV-2444之對掌性受控寡核苷酸組合物。

764. 一種WV-2445之對掌性受控寡核苷酸組合物。

765. 一種WV-2526之對掌性受控寡核苷酸組合物。

766. 一種WV-2527之對掌性受控寡核苷酸組合物。

767. 一種WV-2528之對掌性受控寡核苷酸組合物。

768. 一種WV-2530之對掌性受控寡核苷酸組合物。

769. 一種WV-2531之對掌性受控寡核苷酸組合物。

770. 一種WV-2578之對掌性受控寡核苷酸組合物。

771. 一種WV-2580之對掌性受控寡核苷酸組合物。

772. 一種WV-2587之對掌性受控寡核苷酸組合物。

773. 一種WV-3047之對掌性受控寡核苷酸組合物。

774. 一種WV-3152之對掌性受控寡核苷酸組合物。

775. 一種WV-3472之對掌性受控寡核苷酸組合物。

776. 一種WV-3473之對掌性受控寡核苷酸組合物。

777. 一種WV-3507之對掌性受控寡核苷酸組合物。

778. 一種WV-3508之對掌性受控寡核苷酸組合物。

779. 一種WV-3509之對掌性受控寡核苷酸組合物。

780. 一種WV-3510之對掌性受控寡核苷酸組合物。

781. 一種WV-3511之對掌性受控寡核苷酸組合物。

782. 一種WV-3512之對掌性受控寡核苷酸組合物。

783. 一種WV-3513之對掌性受控寡核苷酸組合物。

784. 一種WV-3514之對掌性受控寡核苷酸組合物。

785. 一種WV-3515之對掌性受控寡核苷酸組合物。

786. 一種WV-3545之對掌性受控寡核苷酸組合物。

787. 一種WV-3546之對掌性受控寡核苷酸組合物。

788. 一種組合物，其包含選自以下之寡核苷酸的對掌性受控寡核苷

酸組合物：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。

789. 一種組合物，其包含寡核苷酸之對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含選自以下之寡核苷酸的序列或由選自以下之寡核苷酸的序列組成：WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545及WV-3546。

790. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-887之序列。

791. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-892之序列。

792. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-896之序列。

793. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-1714之序列。

794. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2444之序列。

795. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列。

796. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列。

797. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列。

798. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列。

799. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列。

800. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2531之序列。

801. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2578之序列。

802. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2580之序列。

803. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2587之序列。

804. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3047之序列。

805. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3152之序列。

806. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含

WV-3472之序列。

807. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3473之序列。

808. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3507之序列。

809. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3508之序列。

810. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3509之序列。

811. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3510之序列。

812. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3511之序列。

813. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3512之序列。

814. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3513之序列。

815. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3514之序列。

816. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3515之序列。

817. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3545之序列。

818. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3546之序列。

819. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-887之序列組成。

820. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-892之序列組成。

821. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-896之序列組成。

822. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-1714之序列組成。

823. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2444之序列組成。

824. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2445之序列組成。

825. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2526之序列組成。

826. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2527之序列組成。

827. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2528之序列組成。

828. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2530之序列組成。

829. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由

WV-2531之序列組成。

830. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2578之序列組成。

831. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2580之序列組成。

832. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-2587之序列組成。

833. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3047之序列組成。

834. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3152之序列組成。

835. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3472之序列組成。

836. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3473之序列組成。

837. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3507之序列組成。

838. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3508之序列組成。

839. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3509之序列組成。

840. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3510之序列組成。

841. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3511之序列組成。

842. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3512之序列組成。

843. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3513之序列組成。

844. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3514之序列組成。

845. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3515之序列組成。

846. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3545之序列組成。

847. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列由WV-3546之序列組成。

848. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-887之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

849. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-892之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

850. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-896之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

851. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-1714之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

852. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含

WV-2444之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

853. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2445之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

854. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2526之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

855. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2527之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

856. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2528之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

857. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2530之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

858. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2531之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

859. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2578之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

860. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2580之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

861. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-2587之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

862. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3047之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

863. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3152之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

864. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3472之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

865. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3473之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

866. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3507之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

867. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3508之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

868. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3509之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

869. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3510之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

870. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3511之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

871. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3512之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

872. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3513之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

873. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3514之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

874. 一種對掌性受控寡核苷酸組合物，其中該寡核苷酸之序列包含WV-3515之序列或由其組成，其中該組合物進一步包含脂質。

875. 如實施例789至874中之任一者的寡核苷酸組合物，其中寡核苷

酸之序列包括以下中之任何一或多者：鹼基序列(包括長度)、對糖及鹼基部分之化學修飾模式、主鏈鍵聯模式(例如，天然磷酸酯鍵聯、硫代磷酸酯鍵聯、硫代磷酸三酯鍵聯之模式及其組合)、主鏈對掌性中心模式(例如，對掌性核苷酸間鍵聯之立體化學(*R*p/*S*p)之模式)及主鏈磷修飾模式(例如，對核苷酸間磷原子之修飾模式，諸如-S^-及式**I**之-L-R^1)。

876. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

877. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂鏈。

878. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

879. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

880. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

881. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂鏈。

882. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

883. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

884. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-$C(R')_2$-、-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)-及-C(O)O-，其中各變數獨立地如本文所定義及描述。

885. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂鏈。

886. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含視情況經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

887. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈

飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

888. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含未經取代之C_{10}-C_{80}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

889. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

890. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

891. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含未經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

892. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

893. 如實施例1至891中之任一者的組合物，其中脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

894. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

895. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含不超過一個視情況經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

896. 如實施例1至894中之任一者的組合物，其中脂質包含二個或更多個視情況經取代之C_{10}-C_{60}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

897. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

898. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈，視情況經一或多個C_{1-4}脂族基取代。

899. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質包含未經取代之C_{10}-C_{40}直鏈飽和或部分不飽和脂鏈。

900. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質具有結構R^{LD}-COOH或R^{LD}-OH。

901. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。

902. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質不結合至寡核苷酸。

903. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質結合至寡核苷酸。

904. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質經由連接基團結合至寡核苷酸。

905. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質經由連接基團結合至寡核苷酸，其中連接基團為-L^{LD}-。

906. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質經由連接基團結合至寡核苷酸，其中連接基團為-NH-$(CH_2)_6$-。

907. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質經由連接基團結合至寡核苷酸，其中連接基團為-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-P(O)(O^-)-。

908. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中脂質經由連接基團結合至寡核苷酸，其中連接基團為-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-P(O)(S^-)-。

909. 如實施例907或908之組合物，其中脂質為脂肪酸，其經由形成

醯胺基-C(O)-NH-連接至連接基團，且寡核苷酸經由在其5'-OH或3'-OH與連接基團之-P(O)(O^-)-或-P(O)(S^-)-之間形成磷酸酯或硫代磷酸酯鍵聯連接至連接基團。

910. 如實施例907或908之組合物，其中脂質為脂肪酸，其經由形成醯胺基-C(O)-NH-連接至連接基團，且寡核苷酸經由在其5'-OH與連接基團之-P(O)(O^-)-或-P(O)(S^-)-之間形成磷酸酯或硫代磷酸酯鍵聯連接至連接基團。

911. 如實施例907或908之組合物，其中脂質為脂肪酸，其經由形成醯胺基-C(O)-NH-連接至連接基團，且寡核苷酸經由在其3'-OH與連接基團之-P(O)(O^-)-或-P(O)(S^-)-之間形成磷酸酯或硫代磷酸酯鍵聯連接至連接基團。

912. 如前述實施例中之任一者的組合物，其進一步包含一或多種靶向組分。

913. 一種寡核苷酸組合物，其包含複數個具有以下結構之寡核苷酸：

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

其中：

A^c為寡核苷酸鏈；

a為1-1000；

b為1-1000；

各L^{LD}獨立地為連接基團部分；且

各R^{LD}獨立地為脂質部分或靶向組分。

914. 一種寡核苷酸組合物，其包含複數個具有以下結構之寡核苷

酸：

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

其中：

A^c為寡核苷酸鏈；

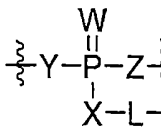
a為1-1000；

b為1-1000；

各L^{LD}獨立地為共價鍵或視情況經取代之C_1-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經T^{LD}或選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

各R^{LD}獨立地為視情況經取代之C_1-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下的視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

T^{LD}具有以下結構：



，

W為O、S或Se；

X、Y及Z各自獨立地為-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

L為共價鍵或視情況經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{10}伸烷基，其中L之一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-；

R^1為鹵素、R或視情況經取代之C_1-C_{50}脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、 —C≡C— 、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-

各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成視情況經取代之芳基、碳環、雜環或雜芳基環；

-Cy-為選自伸苯基、伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基之視情況經取代之二價環；且

各R獨立地為氫或選自C_1-C_6脂族基、碳環基、芳基、雜芳基及雜環基的視情況經取代之基團。

915. 如實施例1至912中之任一者的組合物，其中該組合物為實施例913至914中之任一者之組合物。

916. 如實施例913至915中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸或寡核苷酸具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$之結構。

917. 如實施例913至915中之任一者的組合物，其中該等寡核苷酸或寡核苷酸具有[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}之結構。

918. 如實施例913至917中之任一者的組合物，其中L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}與R^{LD}之組合或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個脂質部分。

919. 如實施例913至917中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個脂質部分。

920. 如實施例913至918中之任一者的組合物，其中R^{LD}包含一或多個脂質部分。

921. 如實施例913至917中之任一者的組合物，其中L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}與R^{LD}之組合或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個靶向組分。

922. 如實施例913至917中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一或多個靶向組分。

923. 如實施例913至918中之任一者的組合物，其中R^{LD}包含一或多個靶向組分。

924. 如實施例913至923中之任一者的組合物，其中b為1。

925. 如實施例913至924中之任一者的組合物，其中a為1。

926. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c包含一或多個經修飾之鹼基、糖或核苷酸間鍵聯部分。

927. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c包含一或多個

對掌性核苷酸間鍵聯。

928. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c包含一或多個對掌性核苷酸間鍵聯，且A^c之各對掌性核苷酸間鍵聯為對掌性受控的。

929. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}之結構的寡核苷酸為由以下定義之特定類型：A^c之1)鹼基序列；2)主鏈鍵聯模式；3)主鏈對掌性中心模式；及4)主鏈磷修飾模式。

930. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c為如前述實施例中之任一者的寡核苷酸鏈。

931. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c為如前述實施例中之任一者的寡核苷酸，經由糖部分之羥基(-O-)連接至L^{LD}。

932. 如實施例913至925中之任一者的組合物，其中A^c為如前述實施例中之任一者的寡核苷酸，經由其5'-O-連接至L^{LD}。

933. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-887，連接至L^{LD}及R^{LD}。

934. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-892，連接至L^{LD}及R^{LD}。

935. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-896，連接至L^{LD}及R^{LD}。

936. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-1714，連接至L^{LD}及R^{LD}。

937. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2444，連接至L^{LD}及R^{LD}。

938. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2445，連接至L^{LD}及R^{LD}。

939. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2526，連接至L^{LD}及R^{LD}。

940. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2527，連接至L^{LD}及R^{LD}。

941. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2528，連接至L^{LD}及R^{LD}。

942. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2530，連接至L^{LD}及R^{LD}。

943. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2531，連接至L^{LD}及R^{LD}。

944. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2578，連接至L^{LD}及R^{LD}。

945. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2580，連接至L^{LD}及R^{LD}。

946. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-2587，連接至L^{LD}及R^{LD}。

947. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3047，連接至L^{LD}及R^{LD}。

948. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3152，連接至L^{LD}及R^{LD}。

949. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3472，

連接至L^{LD}及R^{LD}。

950. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3473，連接至L^{LD}及R^{LD}。

951. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3507，連接至L^{LD}及R^{LD}。

952. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3508，連接至L^{LD}及R^{LD}。

953. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3509，連接至L^{LD}及R^{LD}。

954. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3510，連接至L^{LD}及R^{LD}。

955. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3511，連接至L^{LD}及R^{LD}。

956. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3512，連接至L^{LD}及R^{LD}。

957. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3513，連接至L^{LD}及R^{LD}。

958. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3514，連接至L^{LD}及R^{LD}。

959. 如實施例913至932中之任一者的組合物，其中A^c為WV-3515，連接至L^{LD}及R^{LD}。

960. 如實施例913至959中之任一者的組合物，其中L^{LD}為視情況經取代之C_1-C_{10}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況

且獨立地經T^{LD}或選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-。

961. 如實施例913至959中之任一者的組合物，其中L^{LD}為視情況經取代之C_1-C_{10}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-及-C(O)O-或T^{LD}，其中W為O或S，Y及Z各自獨立地為-O-、-S-或-L-。

962. 如實施例913至959中之任一者的組合物，其中L^{LD}為視情況經取代之C_1-C_{10}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R')-及-C(O)O-或T^{LD}其中W為O或S，X及Y各自獨立地為-O-、-S-或-L-，且Z為共價鍵。

963. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}連接至A^c之羥基。

964. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}連接至A^c之5'-OH。

965. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}連接至A^c之3'-OH。

966. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各R'獨立地為-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

二個R'與其插入原子一起形成具有0-10個雜原子的視情況經取代之C_3-C_{14}單環、雙環或多環芳基、碳環、雜環或雜芳基環。

967. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中-Cy-為視情況經取代之二價環，其選自具有0-10個雜原子的C_3-C_{14}單環、雙環或多環伸碳環基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基。

968. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：具有0-10個雜原子之C_1-C_6脂族基及C_3-C_{14}單環、雙環或多環芳基、碳環、雜環或雜芳基環。

969. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}為T^{LD}。

970. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}為-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

971. 如實施例913至961中之任一者的組合物，其中L^{LD}為-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

972. 如實施例971之組合物，其中-C(O)-連接至-R^{LD}。

973. 如實施例913至972中之任一者的組合物，其中T^{LD}連接至A^c之5'-O-或3'-O-。

974. 如實施例913至973中之任一者的組合物，其中T^{LD}連接至A^c之5'-O-。

975. 如實施例913至973中之任一者的組合物，其中T^{LD}連接至A^c之

3'-O-。

976. 如實施例913至975中之任一者的組合物，其中T^{LD}與A^c之5'-O-或3'-O-形成硫代磷酸酯鍵聯。

977. 如實施例976之組合物，其中硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的且為*S*p。

978. 如實施例976之組合物，其中硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的且為*R*p。

979. 如實施例913至975中之任一者的組合物，其中T^{LD}與A^c之5'-O-或3'-O-形成磷酸酯鍵聯。

980. 如實施例913至959中之任一者的組合物，其中L^{LD}為共價鍵。

981. 如前述實施例中之任一者的組合物，R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經選自以下之視情況經取代之基團置換：C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基、—C≡C—、C_1-C_6雜脂族部分、-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)-及-C(O)O-。

982. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(O)-置換。

983. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(O)-置換。

984. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基，其中一或多個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(O)-置換。

985. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個或更多個碳原子。

986. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個R^{LD}包含或為靶向組分。

987. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個R^{LD}為靶向組分。

988. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個R^{LD}包含脂質部分。

989. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少一個R^{LD}為脂質部分。

990. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{80}飽和或部分不飽和脂族基。

991. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{60}飽和或部分不飽和脂族基。

992. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為視情況經取代之C_{10}-C_{40}飽和或部分不飽和脂族基。

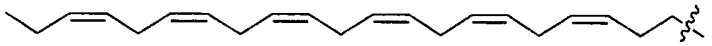
993. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為未經取代之直鏈或分支鏈C_{10}-C_{80}脂族基。

994. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為未經取代之直鏈

或分支鏈C_{10}-C_{60}脂族基。

995. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中R^{LD}為未經取代之直鏈或分支鏈C_{10}-C_{40}脂族基。

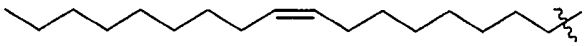
996. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為棕櫚醯基。

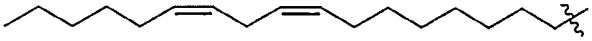
997. 如前述實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

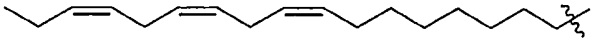
998. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為月桂基。

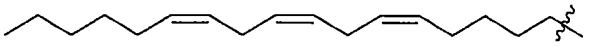
999. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為肉豆蔻基。

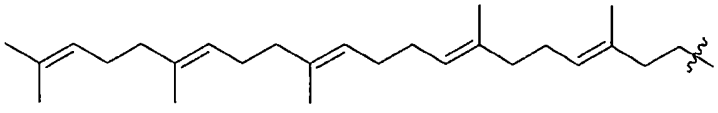
1000. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為硬脂醯基。

1001. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

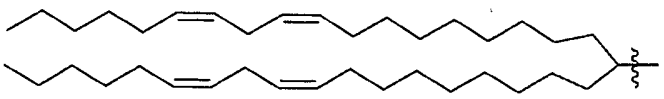
1002. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

1003. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

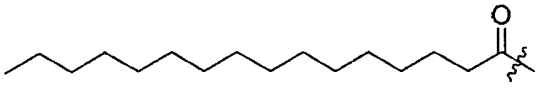
1004. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

1005. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

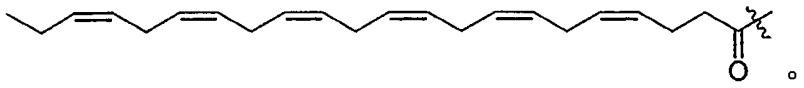
1006. 如實施例913至995中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

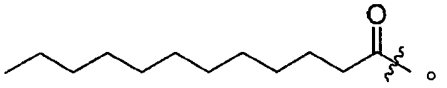
1007. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

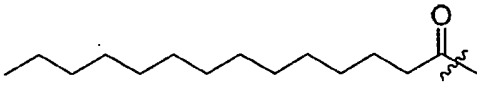
1008. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

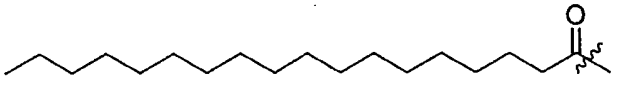
1009. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

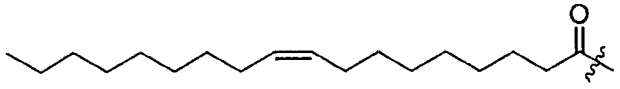
1010. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



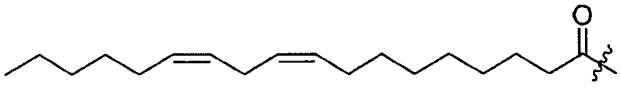
1011. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

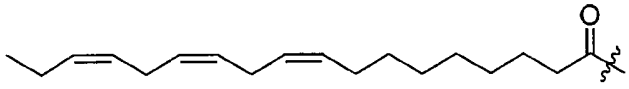
1012. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

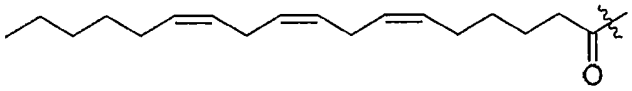
1013. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

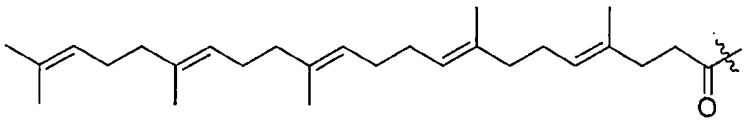
1014. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

 。

1015. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

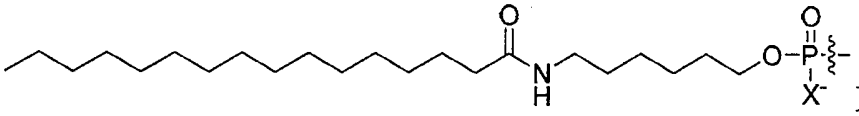
 。

1016. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



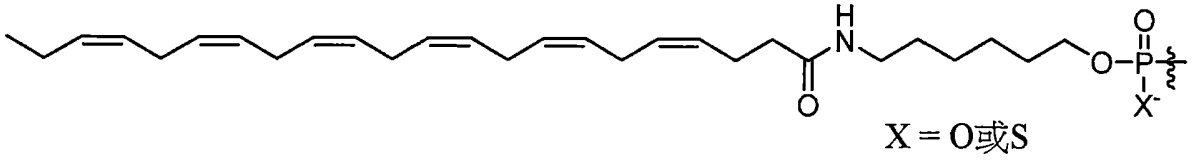
。

1017. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



X=O或S。

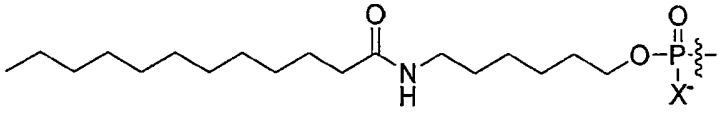
1018. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



X = O或S

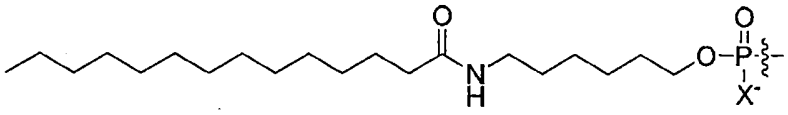
。

1019. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



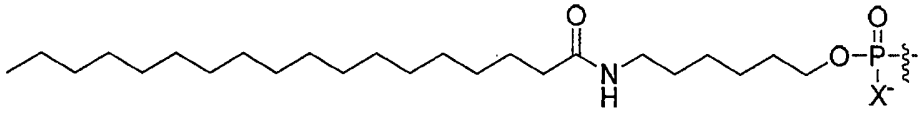
X=O或S。

1020. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



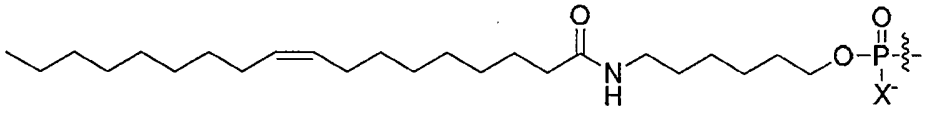
X=O或S。

1021. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



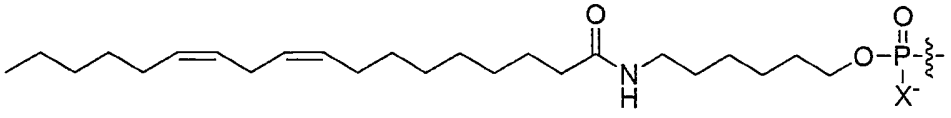
X=O或S。

1022. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



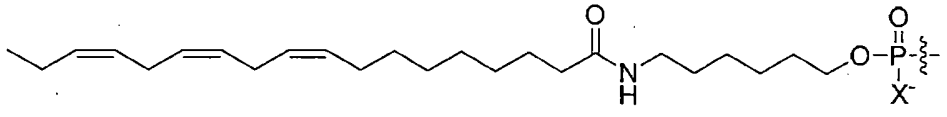
X=O或S。

1023. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



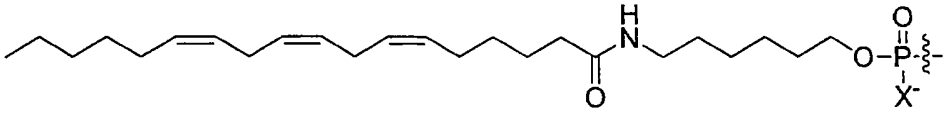
X=O或S。

1024. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



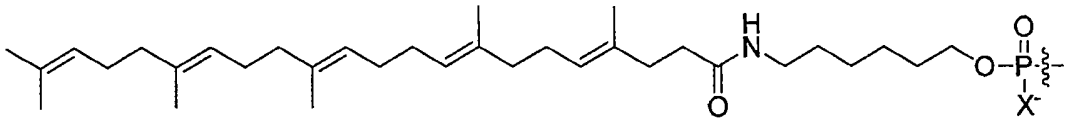
X=O或S。

1025. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



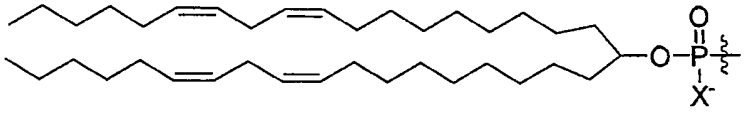
X=O或S。

1026. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



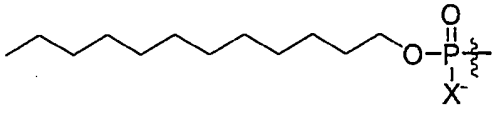
X=O或S。

1027. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



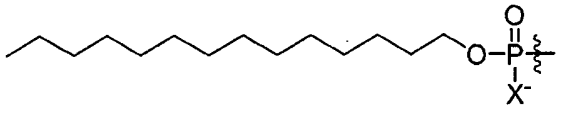
X=O或S。

1028. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



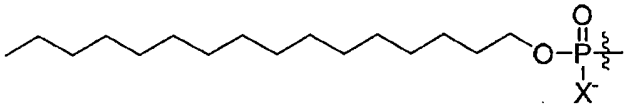
X=O或S。

1029. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



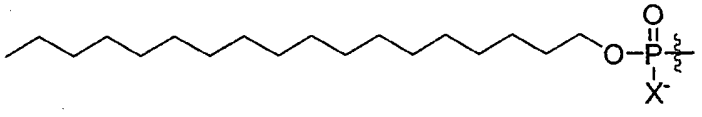
X=O或S。

1030. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



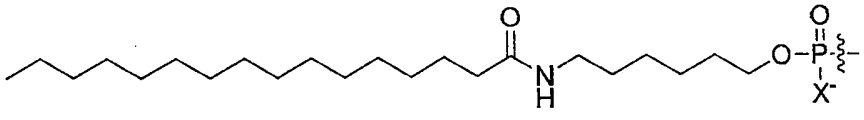
X=O或S。

1031. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



X=O或S。

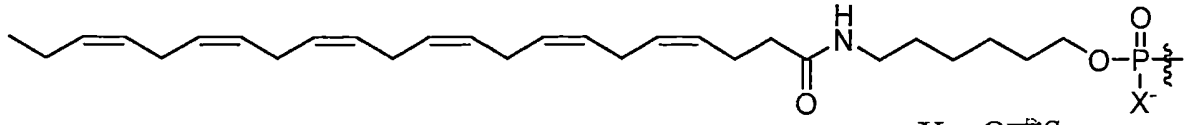
1032. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$為



X=O或S。

1033. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$

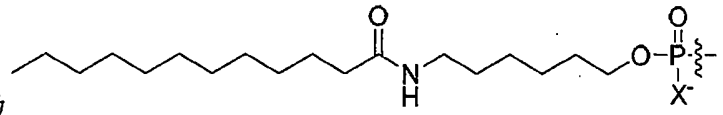
為



X = O或S

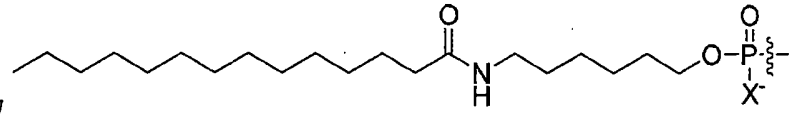
。

1034. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



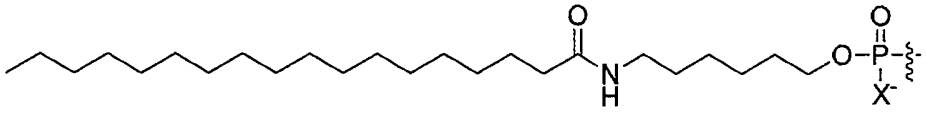
X=O或S。

1035. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



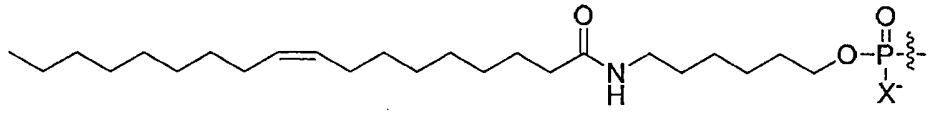
X=O或S。

1036. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



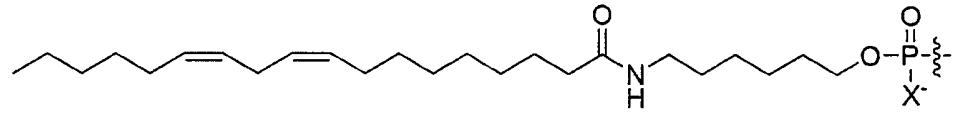
X=O或S。

1037. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



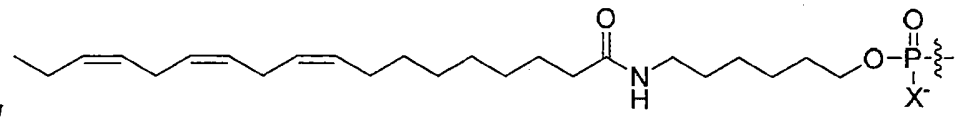
X=O或S。

1038. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



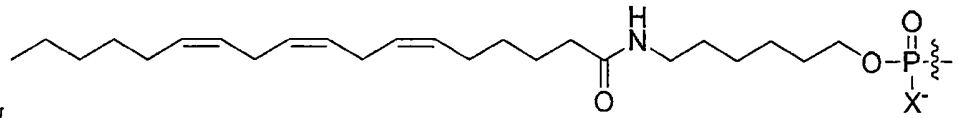
X=O或S。

1039. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



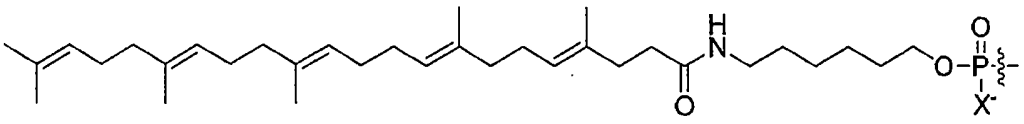
X=O或S。

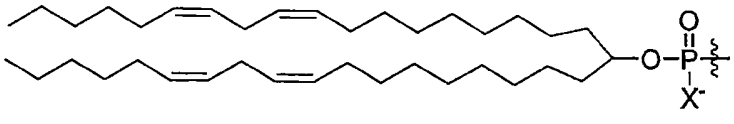
1040. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為

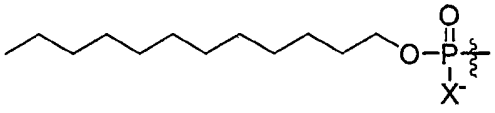


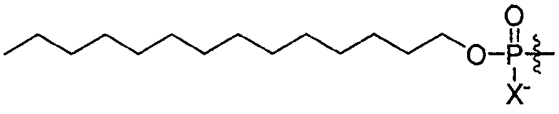
X=O或S。

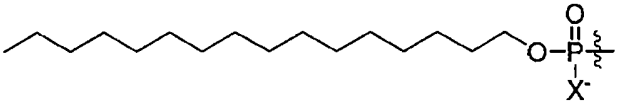
1041. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$

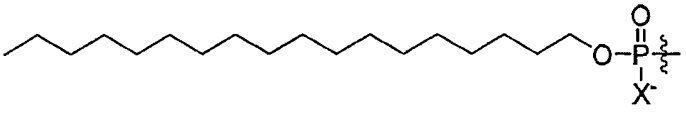
為  X=O或S。

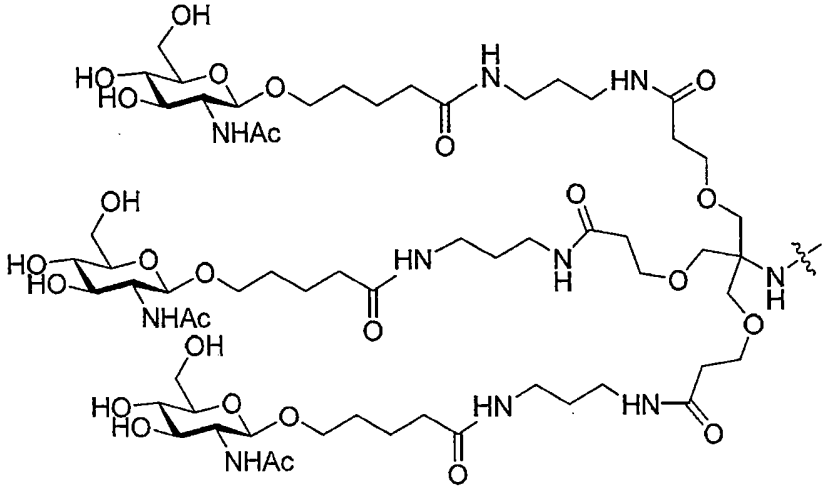
1042. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  X=O或S。

1043. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  X=O或S。

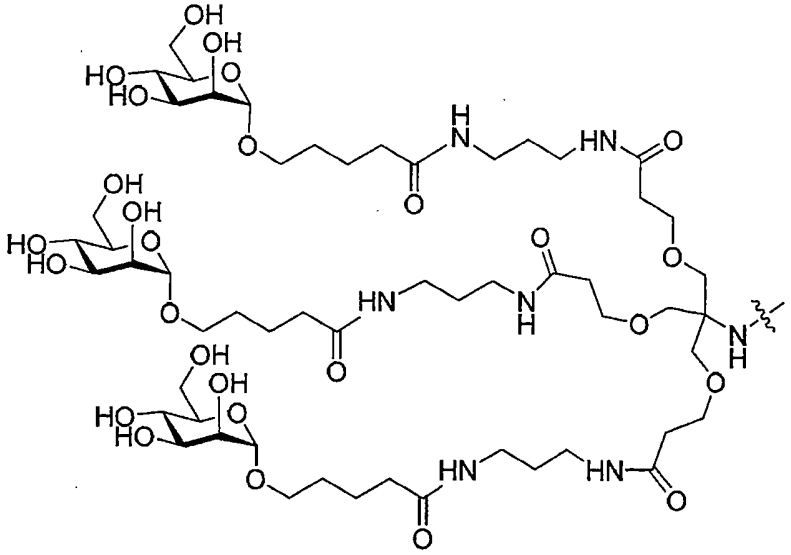
1044. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  X=O或S。

1045. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  X=O或S。

1046. 如實施例913至989中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  X=O或S。

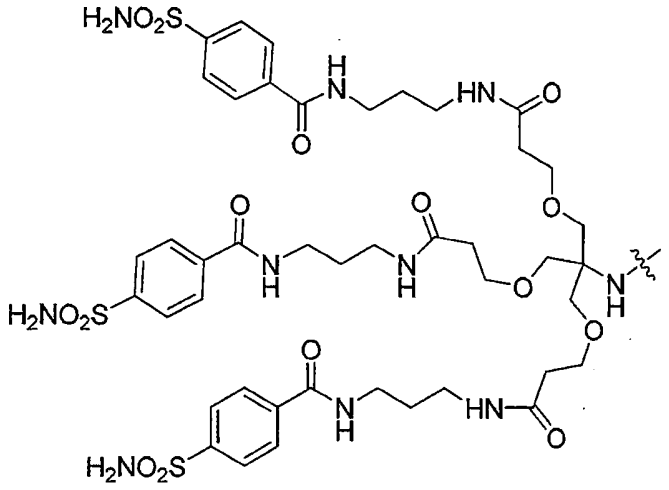
1047. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

1048. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



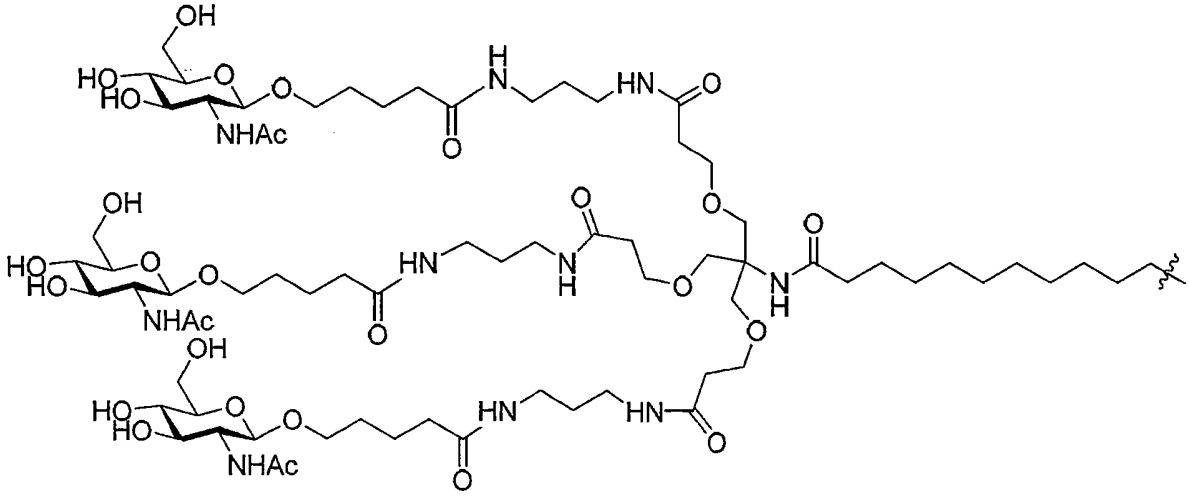
。

1049. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



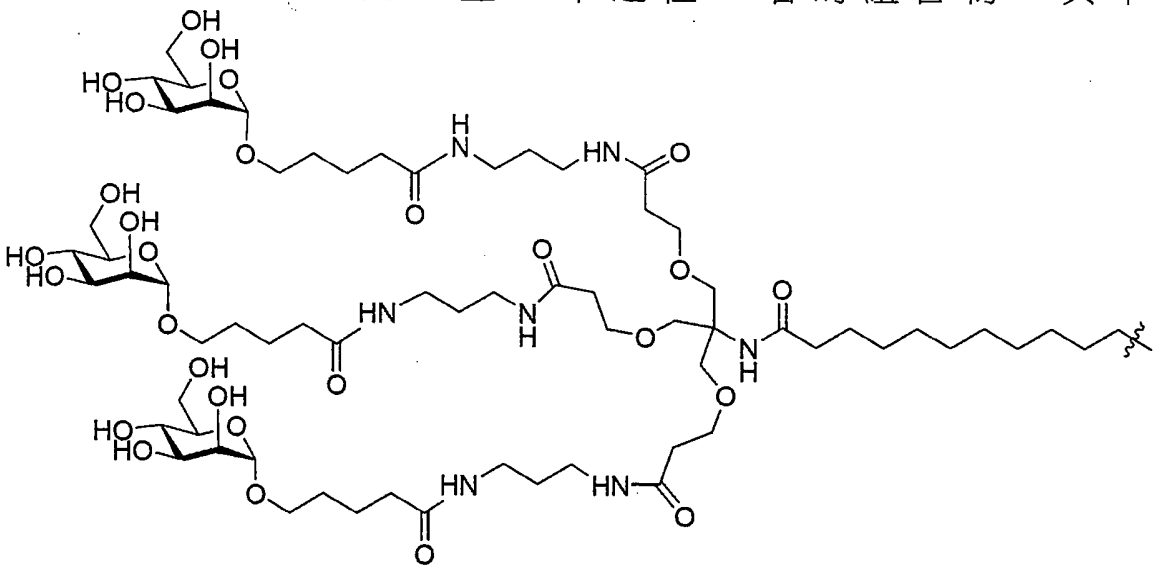
。

1050. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



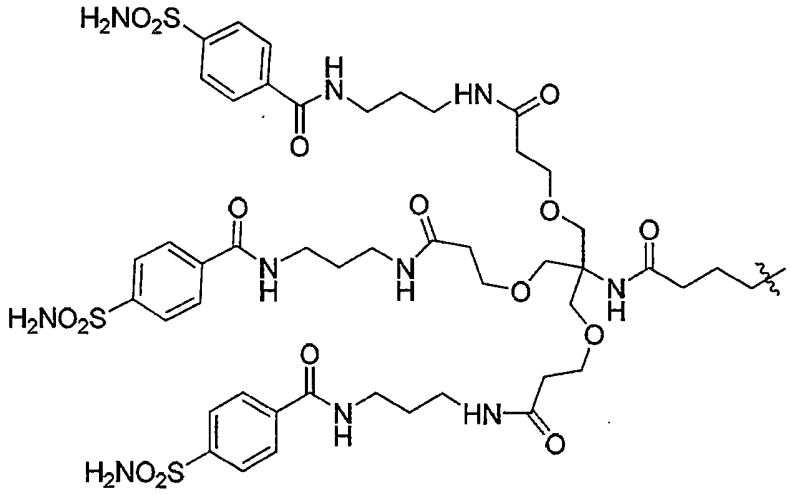
。

1051. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

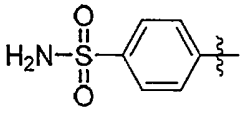


。

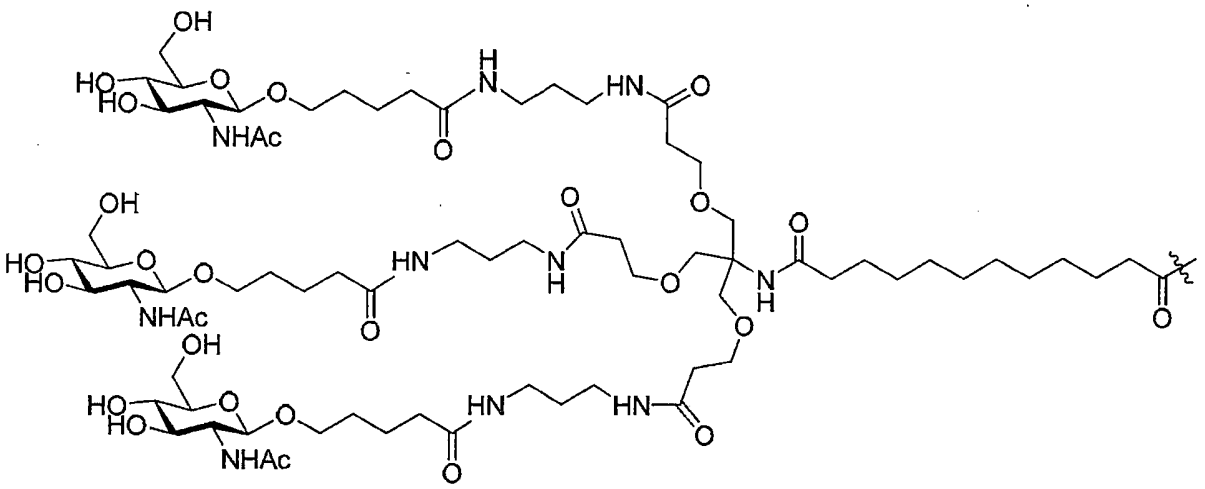
1052. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



。

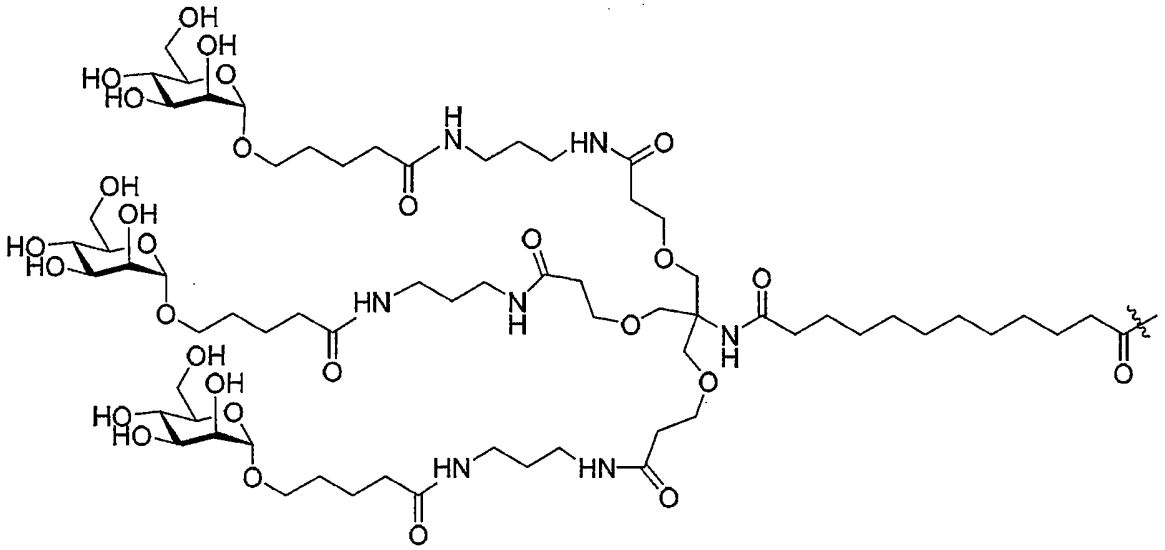
1053. 如實施例913至981及986至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為  。

1054. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



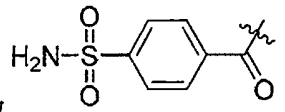
。

1055. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



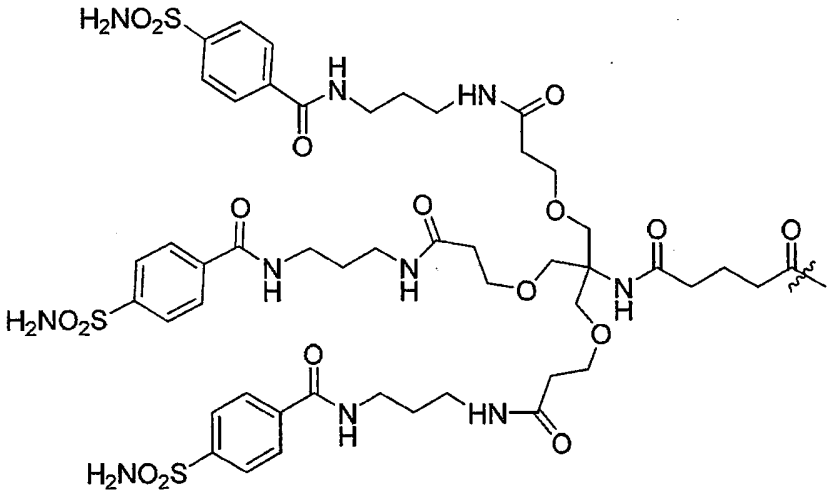
。

1056. 如實施例913至981及986至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



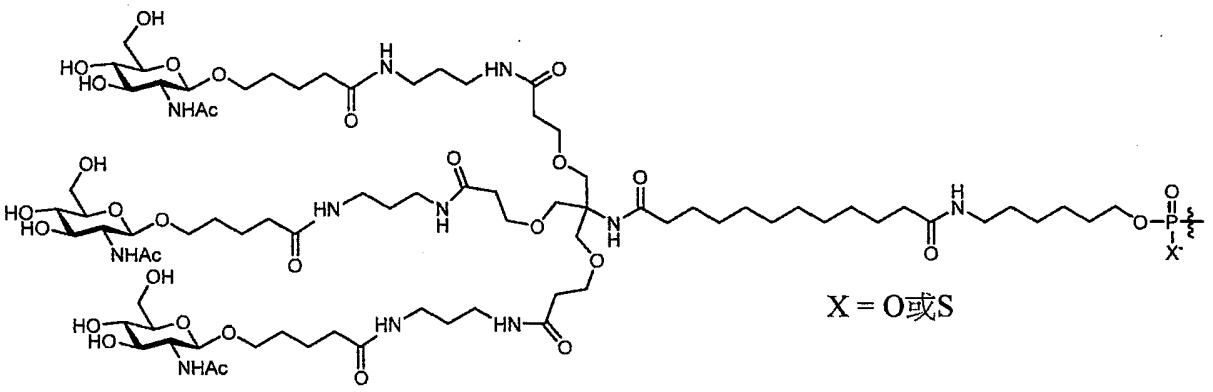
。

1057. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



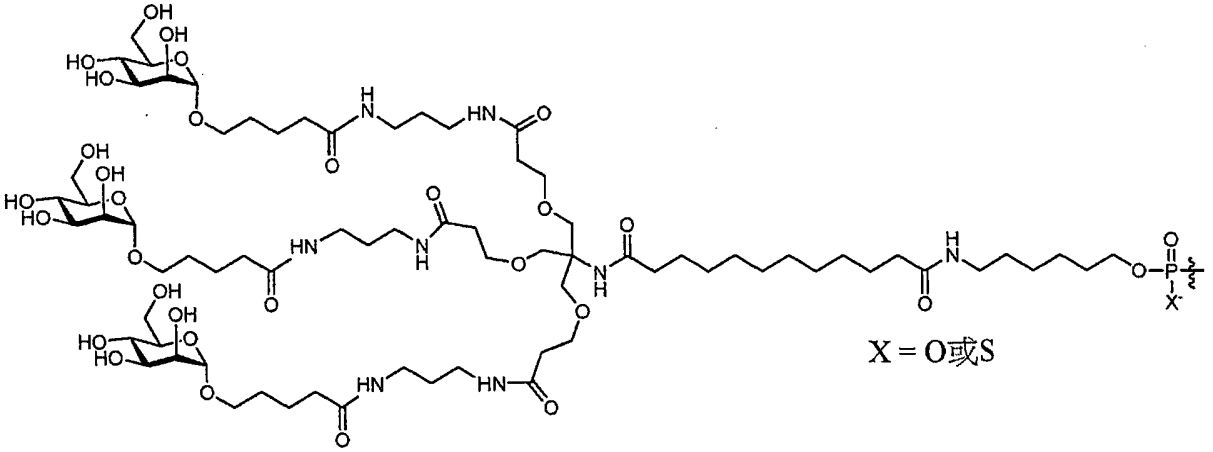
。

1058. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



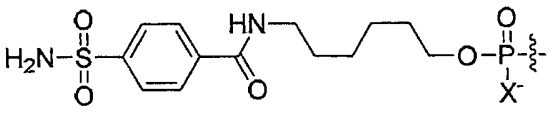
。

1059. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



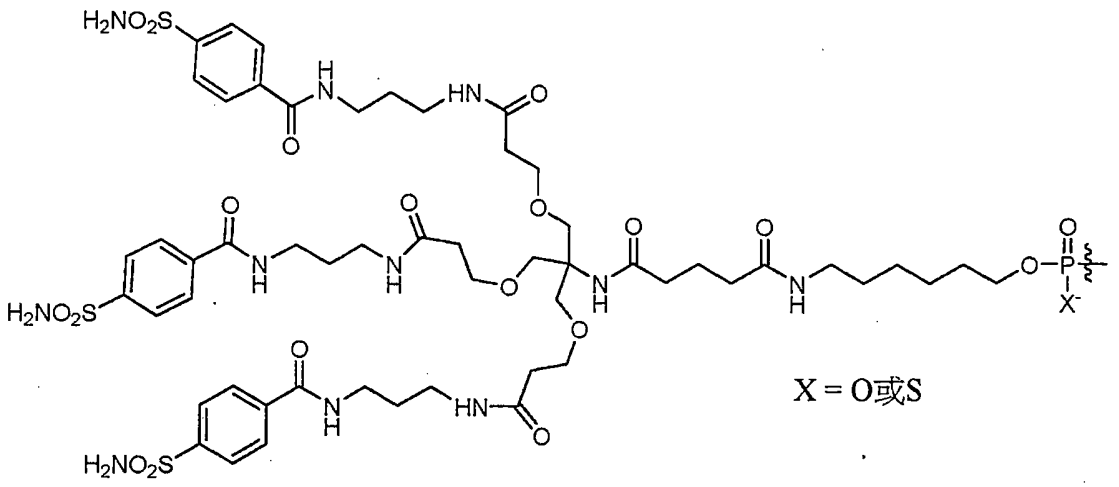
。

1060. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為

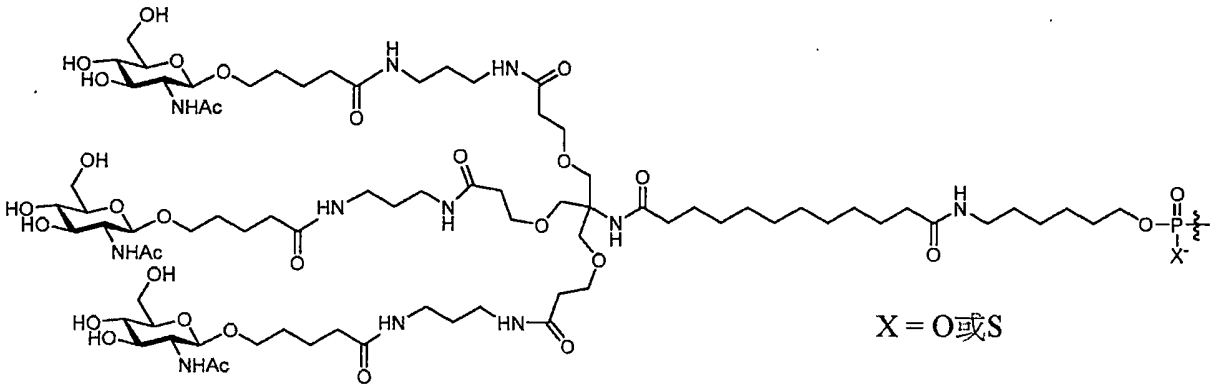


X=O或S。

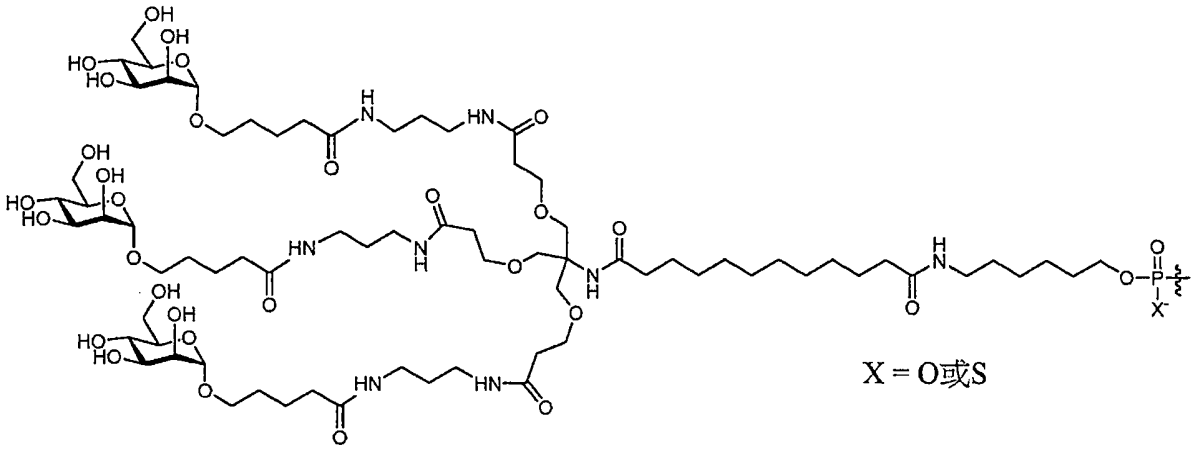
1061. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中R^{LD}為



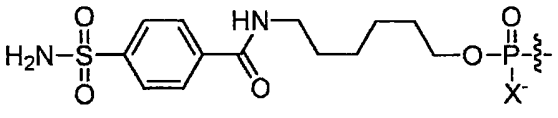
1062. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為

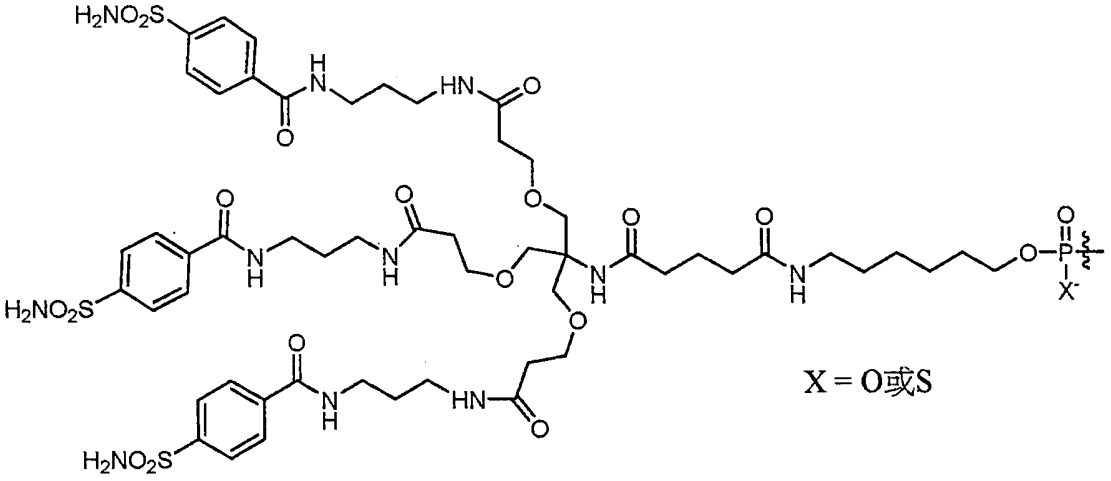


1063. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為



1064. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$

為  X = O或S 。

1065. 如實施例913至987中之任一者的組合物，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$為  。

1066. 如實施例1017至1046及1058至1065中之任一者的組合物，其中X為O。

1067. 如實施例1017至1046及1058至1065中之任一者的組合物，其中X為S。

1068. 如實施例1066之組合物，其中-O-P(O)(X^-)-連接至A^c之5'-O-，形成磷酸酯鍵聯。

1069. 如實施例1066之組合物，其中-O-P(O)(X^-)-連接至A^c之3'-O-，形成磷酸酯鍵聯。

1070. 如實施例1067之組合物，其中-O-P(O)(X^-)-連接至A^c之5'-O-，形成硫代磷酸酯鍵聯。

1071. 如實施例1067之組合物，其中-O-P(O)(X^-)-連接至A^c之3'-O-，形成硫代磷酸酯鍵聯。

1072. 如實施例1070或1071之組合物，其中硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的。

1073. 如實施例1070或1071之組合物，其中硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的且為*S*p。

1074. 如實施例1070或1071之組合物，其中硫代磷酸酯鍵聯為對掌性受控的且為*R*p。

1075. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%具有由1)鹼基序列、2)主鏈鍵聯模式、3)主鏈對掌性中心模式及4)主鏈磷修飾模式定義之特定寡核苷酸類型的鹼基序列的寡核苷酸為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

1076. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少10%具有由1)鹼基序列、2)主鏈鍵聯模式、3)主鏈對掌性中心模式及4)主鏈磷修飾模式定義之特定寡核苷酸類型的鹼基序列的寡核苷酸為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

1077. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%< 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%具有由1)鹼基序列、2)主鏈鍵聯模式、3)主鏈對掌性中心模式及4)主鏈磷修飾模式定義之特定寡核苷酸類型的鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

1078. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中至少0.5%、1%、

2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%具有由1)鹼基序列、2)主鏈鍵聯模式、3)主鏈對掌性中心模式及4)主鏈磷修飾模式定義之特定寡核苷酸類型的鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸為特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

1079. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物為包含寡核苷酸之一或多種醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

1080. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物為包含寡核苷酸之一或多種醫藥學上可接受之鈉鹽的醫藥組合物。

1081. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物進一步包含一或多種其他治療劑。

1082. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物進一步包含一或多種肌營養相關蛋白調節劑。

1083. 如前述實施例中之任一者的組合物，其中該組合物進一步包含依珠米德。

1084. 一種用於改變目標轉錄物之剪接的方法，其包含投與如前述實施例中之任一者的組合物，其中目標轉錄物之剪接相對於選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件改變。

1085. 一種自目標轉錄物產生一組剪接產物的方法，該方法包含以下步驟：

使含有目標轉錄物之剪接系統與前述實施例中之一者的寡核苷酸組合物接觸，該接觸之量、時間及條件足以產生一組與在選自由不存在該組

合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下產生的一組不同的剪接產物。

1086. 一種用於治療疾病之方法，其包含向個體投與如前述實施例中之任一者的組合物。

1087. 如實施例1086之方法，其中該疾病係選自表ES3。

1088. 如前述實施例中之任一者的方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症。

1089. 如前述實施例中之任一者的方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症，且肌縮蛋白之一或多個外顯子跳過。

1090. 如實施例1086之方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症，MSTN之一或多個外顯子跳過。

1091. 如實施例1089至1090之方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症，且肌縮蛋白之外顯子51、53、45、50、44、52、55及8中之一或多者跳過。

1092. 如實施例1089至1090之方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症，且肌縮蛋白之外顯子51跳過。

1093. 如實施例1089至1090之方法，其中該疾病為杜興氏肌肉萎縮症，且MSTN之外顯子2跳過。

1094. 如前述實施例中之任一者的方法，其包含肌營養相關蛋白調節。

1095. 如前述實施例中之任一者的方法，其包含提供及/或投與肌營養相關蛋白調節劑。

1096. 如實施例1095之方法，其中肌營養相關蛋白調節劑為依珠米

德。

1097. 在藉由投與包含第一複數個共用共同鹼基序列之寡核苷酸的組合物治療疾病之方法中，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

1098. 在藉由使轉錄物與如前述實施例中之任一者的包含第一複數個共用共同鹼基序列之寡核苷酸的寡核苷酸組合物接觸來改變特定目標轉錄物之轉錄物剪接的方法中，該核苷酸序列與目標轉錄物中之目標序列互補，

改良包含使用立體控制之寡核苷酸組合物作為寡核苷酸組合物，該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，轉錄物之剪接相對於在選自由不存在該組合物、存在參考組合物及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接改變。

1099. 如實施例1097或1098之方法，其中共同鹼基序列包含選自表ES1之序列。

1100. 如實施例1097或1098之方法，其中共同鹼基序列為選自表ES1之序列。

1101. 如實施例1097或1098之方法，其中共同鹼基序列為選自表1-4之序列。

1102. 如實施例1097或1098之方法，其中共同鹼基序列為UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。

1103. 如實施例1097或1098之方法，其中共同鹼基序列為CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。

1104. 如前述實施例中之任一者的方法，其中改良包含以比在改變目標轉錄物之剪接方面具有類似作用的其他方面類似的立體無規參考寡核苷酸組合物的劑量及/或頻率低的劑量及/或頻率投與立體控制寡核苷酸組合物。

1105. 如前述實施例中之任一者的方法，其中包含第一複數個寡核苷酸之組合物相對於其他方面類似的立體無規參考寡核苷酸組合物的類似給藥而言，展現出降低的副作用。

1106. 如前述實施例中之任一者的方法，其中轉錄物為前體mRNA，且剪接產物為mRNA。

1107. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個剪接產物之相對含量改變。

1108. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個剪接產物之含量增加。

1109. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個剪接產物之含量降低。

1110. 如前述實施例中之任一者的方法，其中由轉錄物編碼之多肽的含量及/或活性相對於在參考條件下觀察到的降低。

1111. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個外顯子跳過，使得由轉錄物編碼之多肽之截短形式的含量增加。

1112. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個外顯子跳過，使得由轉錄物編碼之多肽之截短形式的含量降低。

1113. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個外顯子跳過，使得由轉錄物編碼之多肽之延長形式的含量增加。

1114. 如前述實施例中之任一者的方法，其中一或多個外顯子跳過，使得由轉錄物編碼之多肽之延長形式的含量降低。

1115. 如前述實施例中之任一者的方法，其中跳過的外顯子包含一或多個提前終止密碼子。

1116. 如前述實施例中之任一者的方法，其中跳過的外顯子包含框移突變。

1117. 如前述實施例中之任一者的方法，其中跳過的外顯子不含突變。

1118. 如前述實施例中之任一者的方法，其中改變的剪接包含具有擴展較小之重複序列之mRNA的含量增加。

1119. 如實施例1108之方法，其中目標轉錄物為選自表ES2之轉錄物，及/或疾病為選自表ES2之疾病。

1120. 如實施例1108之方法，其中目標轉錄物為肌縮蛋白之轉錄物。

1121. 一種鑑別及/或表徵寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

提供至少一種如前述實施例中之任一者的組合物；

相對於參考組合物評定轉錄物之剪接模式。

1122. 一種用於製造針對所選擇之目標序列的寡核苷酸組合物之方法，該方法包含以下步驟：

製造包含第一複數個如前述實施例中之任一者的寡核苷酸的寡核苷酸組合物，其各自具有與目標序列互補的鹼基序列。

1123. 一種用於降低hTLR9促效活性之方法，其包含使寡核苷酸結合至一或多個脂質。

1124. 一種用於增加hTLR9拮抗活性之方法，其包含使寡核苷酸結合至一或多個脂質。

1125. 如實施例1123或1124之方法，其中該結合提供實施例913至1083中之任一者中所述之寡核苷酸或組合物。

1126. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含3、4、5、6、7、8、9個或更多個2'-F。

1127. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含3個或更多個2'-F。

1128. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1129. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含3個或更多個連續2'-F。

1130. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1131. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之3個或更多個連續2'-F。

1132. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核

苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之3、4、5、6、7、8、9個或更多個2'-F。

1133. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之3個或更多個2'-F。

1134. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1135. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之3個或更多個連續2'-F。

1136. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1137. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之3個或更多個連續2'-F。

1138. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之3、4、5、6、7、8、9個或更多個2'-F。

1139. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之3個或更多個2'-F。

1140. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核

苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端之3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1141. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端之3個或更多個連續2'-F。

1142. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之5個或更多個連續2'-F。

1143. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之5個或更多個2'-F。

1144. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之6個或更多個連續2'-F。

1145. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之6個或更多個2'-F。

1146. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之7個或更多個連續2'-F。

1147. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端之7個或更多個連續2'-F。

1148. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之3個或更多個連續2'-F、在3'端之3個或更多個連續2'-F及介於5'端2'-F與3'端2'-F修飾之間的3個或更多

個2'-OR。

1149. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之3個或更多個2'-F、在3'端之3個或更多個2'-F及介於5'端2'-F與3'端2'-F修飾之間的3個或更多個2'-OR。

1150. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端10個核苷酸內之5個或更多個2'-F。

1151. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在5'端之3個或更多個連續2'-F。

1152. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之7個或更多個2'-F。

1153. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端10個核苷酸內之5個或更多個連續2'-F。

1154. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸共用共同的糖修飾模式，其包含在3'端之7個或更多個連續2'-F。

1155. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸包含5'-翼-核心-翼-3'結構，其中各翼區獨立地包含3至10個核苷，且核心區獨立地包含3至10個核苷。

1156. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中該複數個寡核苷酸包含5'-翼-核心-3'或5'-核心-翼-3'結構，其中各翼區獨立地包含3至10

個核苷，且核心區獨立地包含3至10個核苷。

1157. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含3、4、5、6、7、8、9個或更多個2'-F。

1158. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含3個或更多個2'-F。

1159. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含5個或更多個2'-F。

1160. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含3、4、5、6、7、8、9個或更多個連續2'-F。

1161. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含3個或更多個連續2'-F。

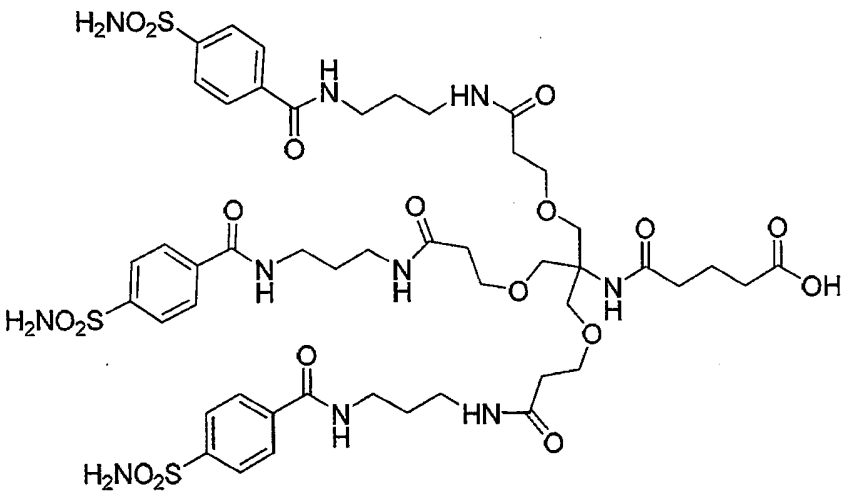
1162. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含5個或更多個連續2'-F。

1163. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區包含10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多2'-F。

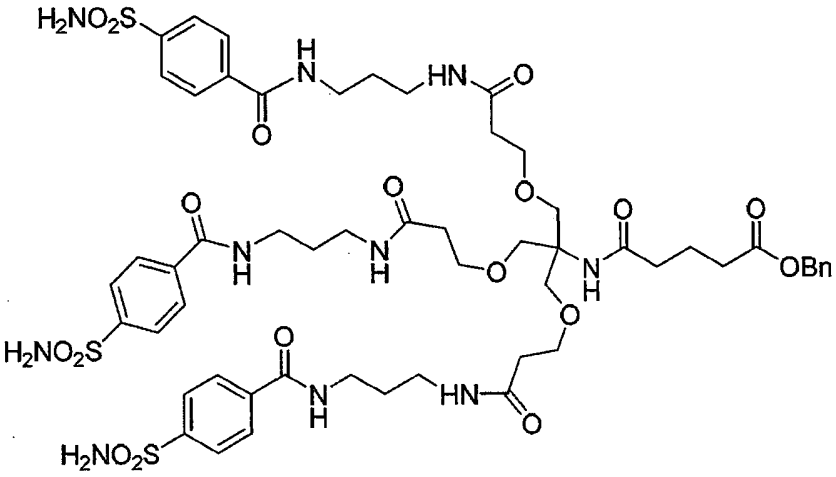
1164. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中5'翼區之各糖包含2'-F。

1165. 如前述實施例中之任一者的組合物或方法，其中脂質選自由以下組成之群：月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、α-次亞麻油酸、γ-次亞麻油酸、二十二碳六烯酸(順-DHA)、喇叭藻酸及二亞油基。

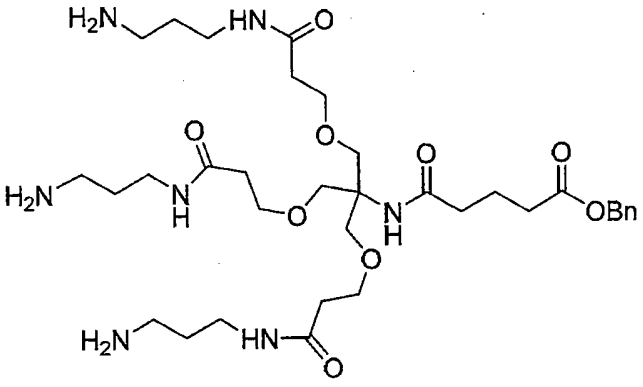
1166. 如前述實施例中之任一者中所述的寡核苷酸或其鹽。



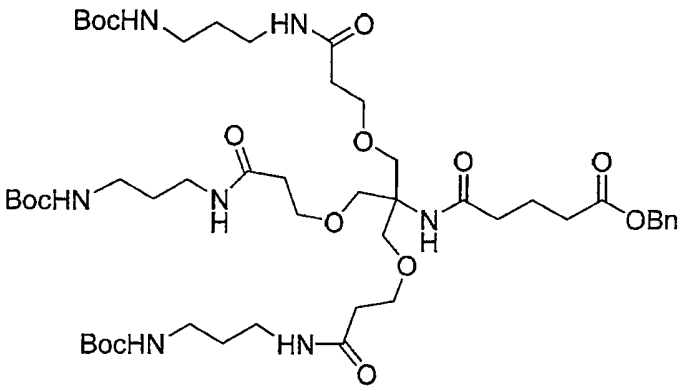
1167. 一種具有 之結構的化合物或其鹽。



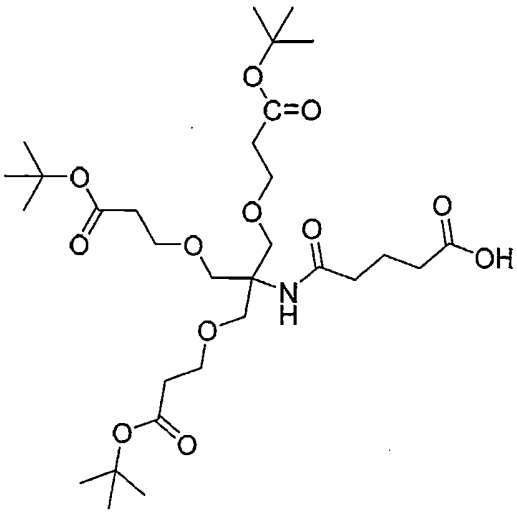
1168. 一種具有 之結構的化合物或其鹽。



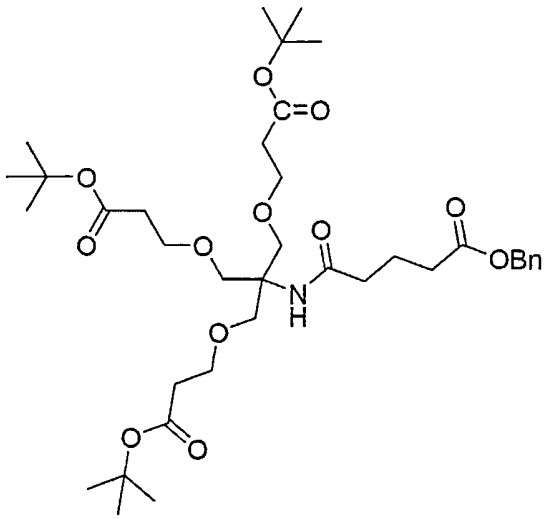
1169. 一種具有 之結構的化合物或其鹽。



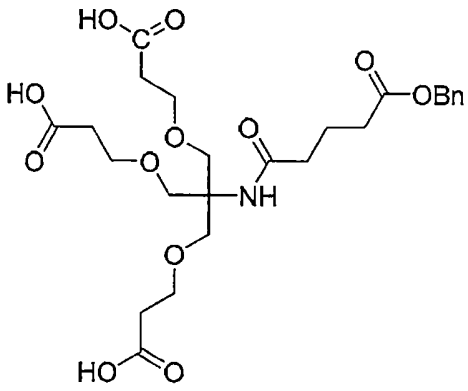
1170. 一種具有 之結構的化合物或其鹽。



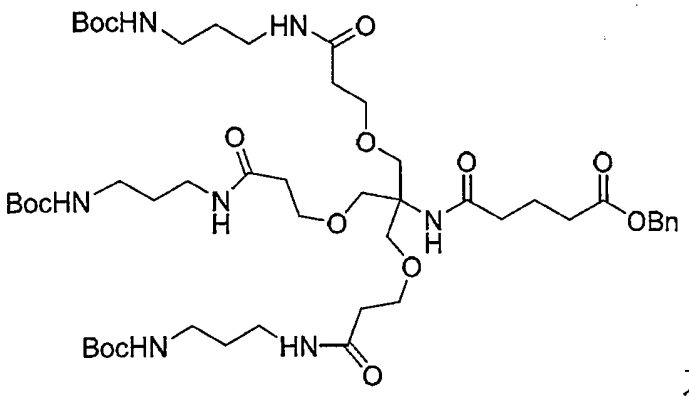
1171. 一種具有 、



、

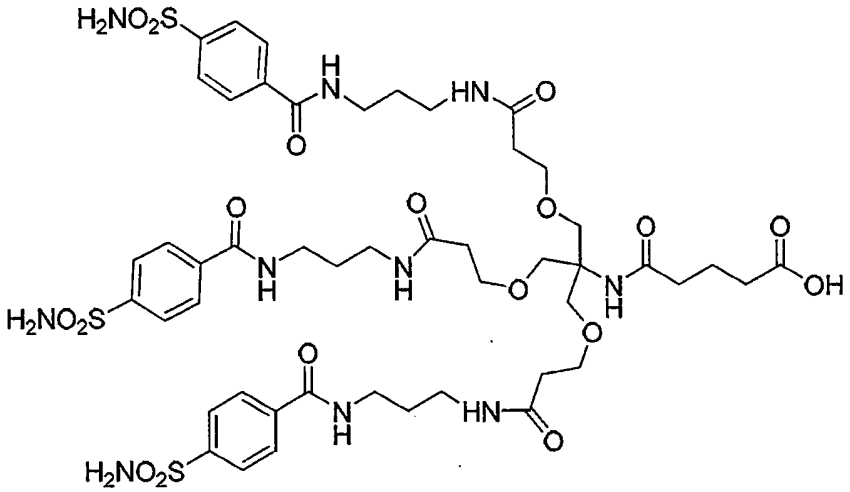


、

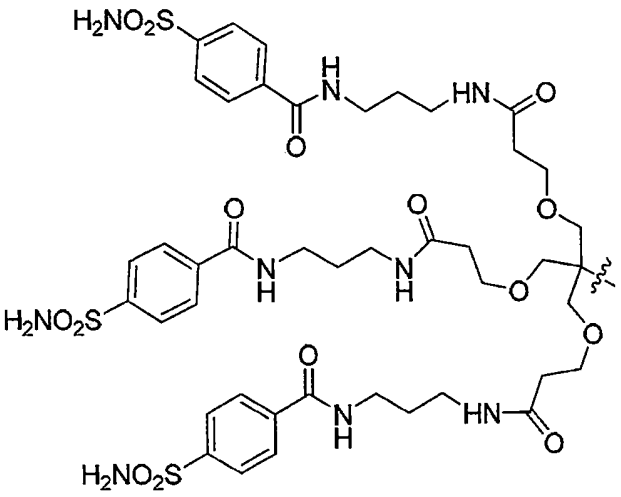


之結構的化合物或其鹽。

1172. 一種化合物，其為寡核苷酸與

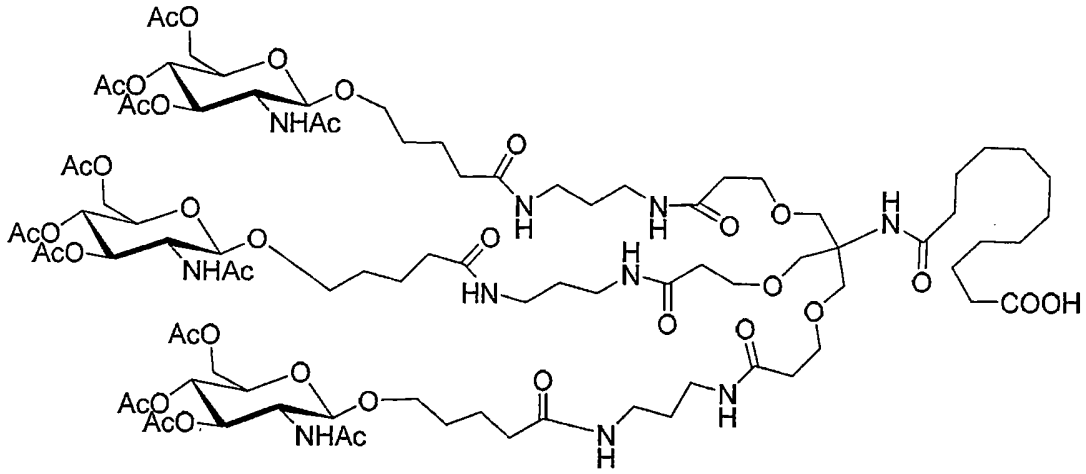


之結合物，或其鹽。



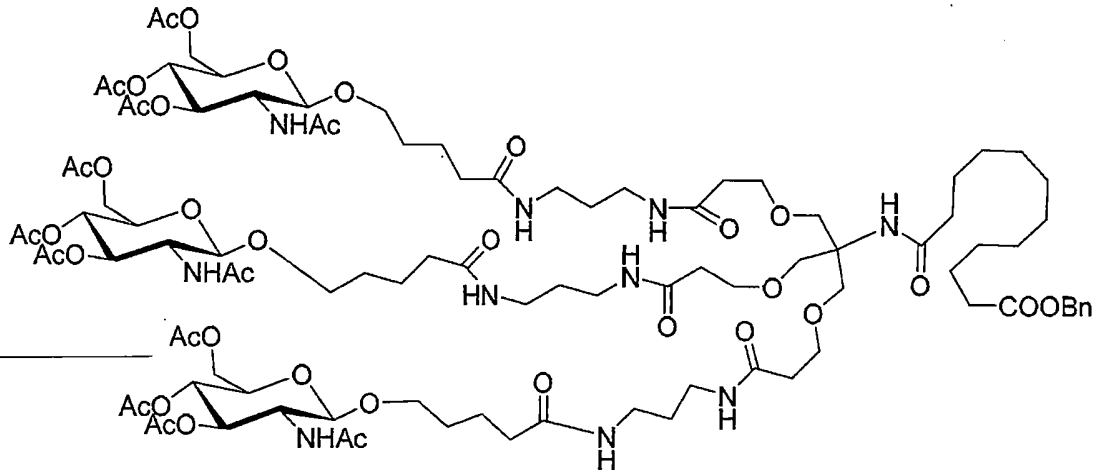
1173. 一種化合物，其為包含 之寡核苷酸，或其鹽。

1174. 一種化合物，其具有以下結構：



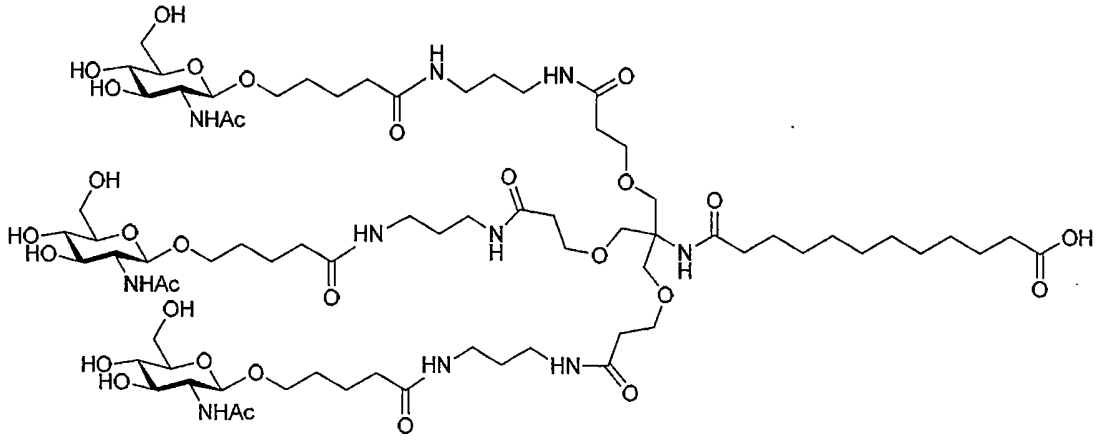
或其鹽。

1175. 一種化合物，其具有以下結構：



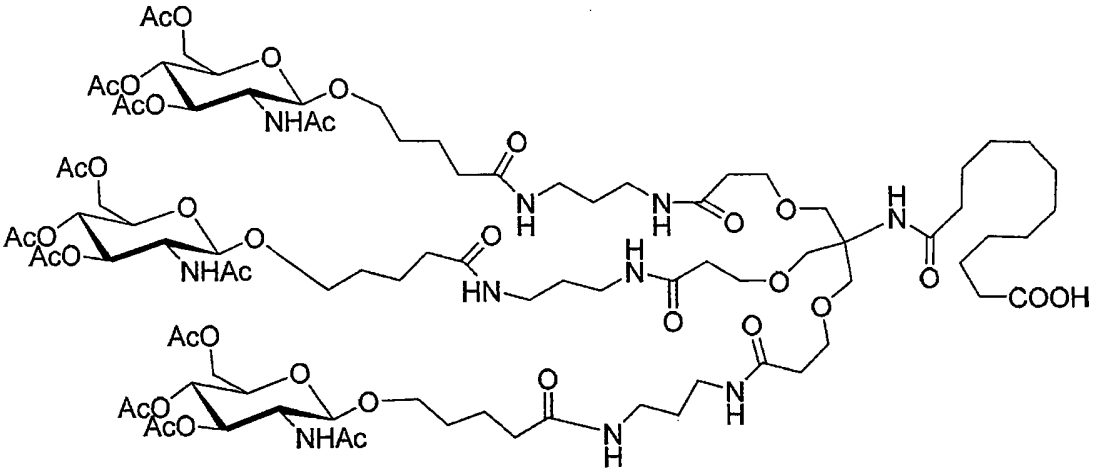
或其鹽。

1176. 一種化合物，其具有以下結構：



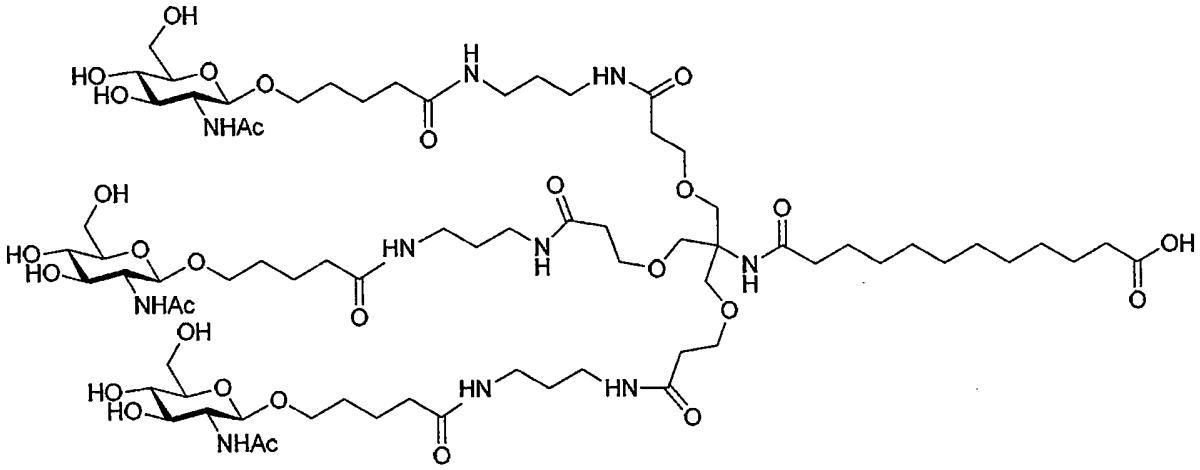
或其鹽。

1177. 一種化合物，其為寡核苷酸與



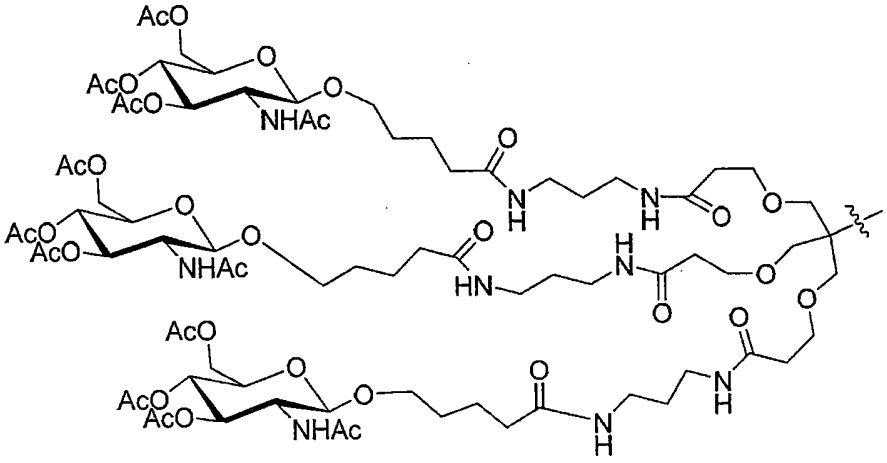
之結合物，或其鹽。

1178. 一種化合物，其為寡核苷酸與



之結合物，或其鹽。

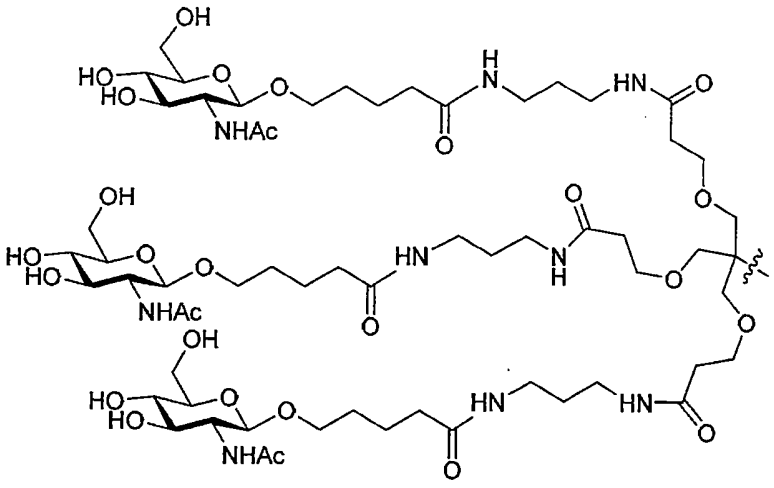
1179. 一種化合物，其為包含



之寡核苷酸，或其

鹽。

1180. 一種化合物，其為包含



之寡核苷酸，或其鹽。

1181. 如實施例1167至1080中之任一者的化合物，其中該化合物具有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%之純度。

1182. 如實施例1167至1181中之任一者的化合物，其中該化合物具有至少90%之純度。

1183. 一種組合物，其包含如實施例1167至1182中之任一者的化合物。

範例

以上內容為本發明之某些非限制性實施例之說明。因此，應理解，本文中所述之本發明實施例僅為本發明原理應用之說明。本文中對所展示之實施例之詳情的提及不意欲限制申請專利範圍之範疇。

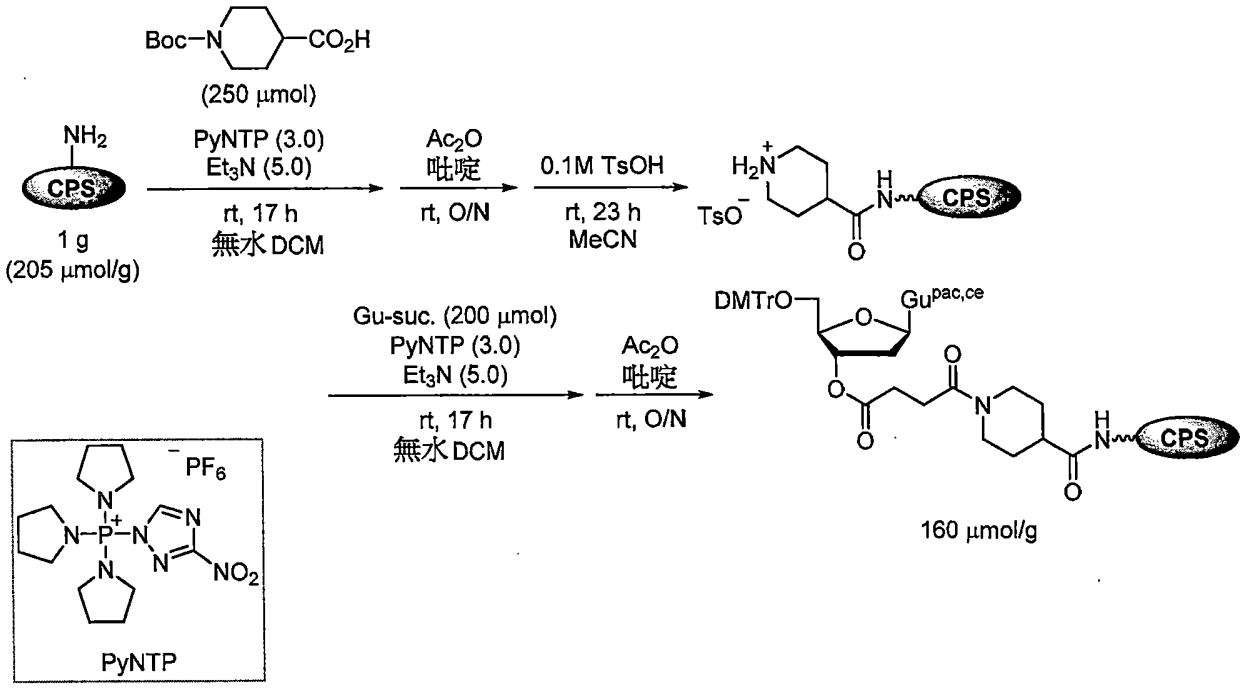
用於製備所提供之寡核苷酸及寡核苷酸組合物之方法為此項技術中廣泛已知的，包括(但不限於) WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、

WO/2014/012081及WO/2015/107425中所述之彼等，其各自之方法及試劑以引用的方式併入本文中。申請人在本文中描述了用於製造所提供之寡核苷酸的例示性方法。

本發明之此等及其他實施例之功能及優勢將自下文所述之實例得到更充分的瞭解。以下實例意欲說明本發明之益處，但不例示本發明之完整範疇。

實例1. 連接基團之例示性製備.

在一些實施例中，根據以下流程製備SP連接基團：



實例2. 用於製備寡核苷酸及組合物之例示性方法.

縮寫

AMA：濃NH_3-40% $MeNH_2/H_2O$ (1:1，v/v)

CMIMT：*N*-氰基甲基咪唑鎓三氟甲磺酸鹽

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCA：二氯乙酸

DCM：二氯甲烷、CH_2Cl_2

DMTr：4,4'-二甲氧基三苯甲基

DVB：二乙烯基苯

HCP：高度交聯聚苯乙烯(含有50% DVB，非溶脹聚苯乙烯)

MeIm：*N*-甲基咪唑

MQ：自「Milli-Q Reference」獲得之水

PhIMT：*N*-苯基咪唑鎓三氟甲磺酸鹽

POS：3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮

PS200：引子載體200，可購自GE Healthcare

PS5G：引子載體5G，可購自GE Healthcare

TBAF：氟化四丁銨

TBHP：氫過氧化第三丁基

TEAA：乙酸三乙銨

用於合成對掌性受控寡核苷酸組合物之一般程序(1 μmol規模)：

可使用各種類型的固體載體(具有不同的核苷負載量)、連接基團、活化劑等。在一些實施例中，固體載體為HCP。在一些實施例中，固體載體為PS5G。在一些實施例中，固體載體為PS200。在一些實施例中，固體載體為CPG。在一些實施例中，在藉由使用DPSE型化學製備對掌性受控寡核苷酸組合物期間，使用SP連接基團。在一些實施例中，使用CMIMT。

以下描述用於合成寡核苷酸之例示性程序(1 μmol規模)。

在一些實施例中，根據下文所示的循環，在HCP聚苯乙烯固體載體上執行寡核苷酸之自動化固相合成。在合成之後，將樹脂用例如含0.1 M TBAF之MeCN (1 mL)在室溫下處理2 h (通常30分鐘足夠)，用MeCN洗

滌，乾燥，且添加AMA (1 mL)，在45℃下持續30分鐘。將混合物冷卻至室溫且藉由膜過濾移除樹脂。在減壓下濃縮濾液直至其變成約1 mL。用1 mL H_2O稀釋殘餘物且藉由AEX-HPLC及RP-UPLC-MS進行分析。

步驟	操作	試劑及溶劑	體積	等待時間
1	去三苯甲基化	3% DCA於甲苯中	10 mL	65 s
2	偶合	0.15M單體於^{i}PrCN中* + 0.5M CMIMT於MeCN中	0.5 mL	5 min
3	封端	20% Ac_2O、30% 2,6-二甲基吡啶於MeCN中 + 20% MeIm於MeCN中	1.2 mL	60 s
4	氧化或硫化	1.1M TBHP於DCM-癸烷中或0.1M POS於MeCN中	1.0 mL	300 s

* 將單體溶解於異丁腈中

例示性分析條件：

1) RP-UPLC-MS

- 系統：Waters, Aquity UPLC I-Class, Xevo G2-Tof
- 管柱：Waters, BEH C18, 1.7 μm, 2.1 × 150 mm
- 溫度及流動速率：55℃，0.3 mL/min
- 緩衝液：A：0.1M TEAA；B：MeCN
- 梯度：B%：1-30% / 30 min

2) AEX-HPLC

- 系統：Waters, Alliance e2695
- 管柱：Thermo, DNAPac PA-200, 4 × 250 mm
- 溫度及流動速率：50℃，1 mL/min
- 緩衝液：A：20mM NaOH；B：A + 1M $NaClO_4$
- 梯度：B%：10-50% / 30 min

寡核苷酸之例示性純化程序(1 μmol規模)：在一些實施例中，藉由AEX-MPLC根據以下例示性條件純化粗製寡核苷酸：

- ❖ 系統：AKTA Purifier-10
- ❖ 管柱：TOHSOH, DNA STAT, 4.6 × 100 mm
- ❖ 溫度及流動速率：60℃，0.5 mL/min
- ❖ 緩衝液：A：20mM Tris-HCl (pH 9.0) + 20% MeCN，B：A + 1.5M NaCl
- ❖ 梯度：B%：20-70% / 25CV (2%/CV)

藉由分析型AEX-HPLC分析所有溶離份，且收集含有超過80%純度之寡核苷酸的溶離份且藉由Sep-Pak Plus tC18 (WAT036800)，按以下所示之條件脫鹽：

1. 用15 mL MeCN調節Sep-Pak Plus。
2. 用15 mL之50% MeCN/MQ沖洗料筒。
3. 用30 mL MQ平衡料筒。
4. 加載樣品，且用40 mL MQ洗滌。
5. 用10 mL之50% MeCN/MQ溶離對掌性寡核苷酸。

在減壓下蒸發經溶離樣品以移除MeCN，且凍乾。將產物溶解於MQ (1 mL)中，藉由0.2 μm目針筒過濾器過濾，且分析。在藉由UV吸光度計算產率之後，再次凍乾製劑。

在一些實施例中，可在製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法中使用異丁腈(iso-butyronitrile) (亦稱為異丁腈(isobutyronitrile)、2-甲基丙腈(2-Methylpropanenitrile)、2-甲基丙腈(2-Methylpropionitrile)、氰異丙烷或IBN)，例如作為溶劑或共溶劑來溶解對掌性胺基磷酸酯。在一些實施例中，溶劑包含或為IBN。在一些實施例中，溶劑包含IBN及ACN (乙腈)。在一些實施例中，溶劑為IBN與ACN之混合物。在一些實施例中，

IBN之特性可在合成循環之偶合步驟期間提供改良的溶解度及/或增強的反應性(例如，相比於乙腈(亦稱為ACN)而言)。在一些實施例中，此改良可允許達成胺基酸酯溶解所需的、比彼等為獲得在MeCN中之溶解度所需的低的溫度以及實現一系列IBN溶液濃度，可能促成較短的偶合時間，較有效的偶合，且產生較少廢棄物。在一些實施例中，合成循環之偶合步驟可在異丁腈與乙腈之混合物中執行。在一些實施例中，本發明提供一種製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其中該方法包含使已溶解於包含異丁腈之溶劑中的對掌性胺基磷酸酯與核苷酸或寡核苷酸偶合的步驟。在一些實施例中，本發明提供一種製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其中該方法包含使核苷酸或寡核苷酸與對掌性胺基磷酸酯在包含異丁腈之溶劑中偶合的步驟。在一些實施例中，本發明提供一種製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其中該方法包含使核苷酸或寡核苷酸與對掌性胺基磷酸酯在包含異丁腈及乙腈之溶劑中偶合的步驟。在各種實施例中，對掌性胺基磷酸酯可溶解於包含具有以下結構之化合物的溶劑中：R-CN，其中R視情況為烷基、經取代之烷基、環烷基或芳基。在一些實施例中，式R-CN化合物係選自丁腈、丙腈、戊腈或氟庚烷。在一些實施例中，本發明提供一種製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其中該方法包含使已溶解於包含式R-CN化合物之溶劑中的對掌性胺基磷酸酯與核苷酸或寡核苷酸偶合的步驟。在一些實施例中，本發明提供一種製備對掌性受控寡核苷酸組合物之方法，其中該方法包含使核苷酸或寡核苷酸與對掌性胺基磷酸酯在包含一或多種式R-CN化合物之溶劑中偶合的步驟。在各種實施例中，核苷酸經修飾或未經修飾。

例示性方法、條件及試劑描述於例如JP 2002-33436、

WO2005/092909、WO2010/064146、WO2012/039448、WO2011/108682、WO2014/010250、WO2014/010780、WO2014/012081、WO/2015/107425等中，且可適用於製備所提供之寡核苷酸及/或組合物。

所提供之組合物尤其展現改良的特性，包括改良的穩定性及活性。舉例而言，所提供之寡核苷酸組合物提供增加的裂解速率、增加的選擇性、增強的裂解模式、改變的轉錄物剪接等。

實例3. 所提供之組合物及方法改變剪接.

所提供之組合物尤其展現改良的特性，包括改良的穩定性及活性。舉例而言，所提供之寡核苷酸組合物提供增加的裂解速率、增加的選擇性、增強的裂解模式、改變的轉錄物剪接等。在一些實施例中，所提供之組合物及方法在改變轉錄物之剪接方面尤其有效，使得可以較高含量產生有利的剪接產物，諸如mRNA，從而提高、修復、恢復及/或增加合乎需要的有利生物功能。舉例而言，在一些實施例中，所提供之組合物及方法可用以跳過DMD之致病外顯子51，提供具有相比於不跳過外顯子51時改良的生物活性的mRNA及蛋白質。

用於評定轉錄物之剪接的分析為此項技術中熟知的且由一般熟習此項技術者廣泛實踐。舉例而言，為評定外顯子51之跳過效率，可採用各種分析，諸如嵌套式PCR、qPCR、定量RT-PCR等。在一些實施例中，分析為嵌套式PCR。嵌套式PCR之例示性方案描述如下。

關於嵌套式PCR，使用Invitrogen之Superscript III一步式RT-PCR套組，使RNA反轉錄。所得cDNA使用兩組引子依次擴增，例如於嵌套式PCR而言。檢查PCR產物且在瓊脂糖凝膠上可視化，且顯示出，所提供之

組合物可有效地提供外顯子51之跳過，產生所要之mRNA剪接變異體。

在一些實施例中，用於評定剪接之分析為Taqman分析。在一些實施例中，用於評定剪接之分析為Taqman定量RT-PCR分析。例示性程序描述如下。

關於DMD跳過之Taqman分析的程序：首先，使用ThermoFisher Scientific之高容量RNA-to-cDNA™套組，根據供應商所提供之方案，使所有細胞RNA反轉錄成cDNA。使用ThermoFisher Scientific之TaqMan® 預擴增主混合物，根據供應商所提供之方案，使cDNA中之跳過的及未跳過的轉錄物預擴增14個循環。擴增程序為95℃持續10 min，隨後為14個循環：95℃持續15 sec及60℃持續4 min。隨後在LightCycler系統(Roche)上分析經預擴增之cDNA持續40個循環。條件為95℃持續10 min，繼之以40個循環：95℃持續15 sec及60℃持續1 min。各反應含有5 μL經預擴增之cDNA、0.5 μL用於跳過的或未跳過的DMD轉錄物之Taqman分析物、0.5 μL用於內源性對照之Taqman分析物、4 μL水及10 μL之Taman通用PCR主混合物，總體積為20 μL。使用LightCycler程式分析資料，計算Ct值。內源性對照包括HRPT1、GAPDH以及肌肉分化標誌物，諸如MyoD、結蛋白(desmin)、成肌素(myogenin)、肌營養相關蛋白、肌凝蛋白重鏈、DMD本身等。例示性方法亦描述於Anthony等人, Exon skipping quantification by quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction in Duchenne muscular dystrophy patients treated with the antisense oligomer eteplirsen, *Hum Gene Ther Methods.* 2012年10月;23(5):336-45中。

由Life Technologies合成定製的TaqMan分析。以下為例示性序列：

未跳過的(外顯子51)：

正向：GTGATGGTGGGTGACCTTGAG

反向：TTTGGGCAGCGGTAATGAG

探針：CAAGCAGAAGGCAACAA

跳過的(外顯子51)：

正向：TGAAAATAAGCTCAAGCAGACAAATC

反向：GACGCCTCTGTTCCAAATCC

探針：CAGTGGATAAAGGCAACA

例示性資料呈現如下：

序列ID	相比於WV-942之倍數變化
WV-942	1.00
ONT-395	0.03
WV-884	1.22
WV-885	1.07
WV-886	0.83
WV-887	0.04
WV-888	28.11
WV-889	0.05
WV-890	0.08
WV-891	0.56
WV-892	8.33
WV-893	0.03
WV-894	0.01
WV-895	0.37
WV-896	4.89
WV-897	0.01

如上文圖中所示，所提供之組合物及方法可使轉錄物之剪接改變至出人意料的程度。舉例而言，WV-888出乎意料地使DMD外顯子51跳過增加了幾乎30倍!其他資料，包括其他改良活性，例示於圖中。

實例4. 用於評定跳過之例示性分析.

可採用各種分析來評定根據本發明所提供之寡核苷酸及組合物的特性。本實例描述一個此類實例。

細胞處理及RNA萃取：在37℃與5% CO_2下，將源自缺失DMD外顯子48-50之患者的初級人類肌母細胞以60×10^3個細胞/孔之密度接種至預塗有基質膠(BD Biosciences)的12孔盤中的肌肉細胞增殖培養基(PromoCell GmbH, Heidelberg, Germany)中。次日，用含有10 μM有待測試之寡核苷酸的肌肉分化培養基(含5%馬血清之DMEM)替換增殖培養基。使細胞分化4天。隨後自各孔移除分化培養基且替換為500 μL Trizol。用300 μL苯酚/氯仿萃取所有RNA，用250 μL異丙醇沈澱，用800 μL 75%乙醇洗滌，且最後溶解於50 μL無RNase之水中。

關於DMD跳過之嵌套式PCR及Taqman分析的程序：首先，使用ThermoFisher Scientific之高容量RNA-to-cDNA™套組，根據供應商所提供之方案，使所有細胞RNA反轉錄成cDNA。關於嵌套式PCR，所得cDNA使用兩組用於嵌套式PCR之引子依次擴增。檢查PCR產物且在瓊脂糖凝膠上可視化。關於Taqman分析，例示性程序描述於以上實例中。

如圖中藉由實例資料所展現，所提供之寡核苷酸及組合物提供大大改良的特性，包括出乎意料地高的跳過效率。

實例5. 所提供之組合物及方法具有低毒性.

所提供之組合物尤其具有低毒性。在一些實施例中，所提供之組合物具有低補體活化，如本文中所展現。

在食蟹獼猴(Cynomolgus monkey)血清中活體外量測寡核苷酸對補體活化之影響。第三補體組分C3於補體活化之傳統路徑、替代路徑及凝集素路徑而言為至關重要的。在補體活化期間，C3以蛋白分解方式裂解，導致過敏毒性肽C3a之釋放。在替代路徑活化後，補體因子D裂解因子B，產生非催化鏈Ba及催化次單元Bb。活性次單元Bb為與C3b結合形成

替代路徑C3轉化酶的絲胺酸蛋白酶。

合併來自3隻個別雄性食蟹獼猴的血清且使用該合併物。藉由在37℃下以330 μg/mL之最終濃度於食蟹獼猴血清(1:10比率，V/V)中培育寡核苷酸且在指定時間點獲取等分試樣來量測C3a及Bb補體活化之時程。特定言之，向270.76 μL經合併之血清中添加9.24 μL 10 mg/mL寡核苷酸儲備液，在37℃下培育。在指定時間點，取出20 μL等分試樣且緊接著藉由添加2.2 μL 18 mg/mL EDTA (Sigma-Aldrich)終止反應。

關於劑量反應曲線，自1 mg/mL開始，於水中製備寡核苷酸之六份1/3連續稀釋液(濃縮10×)。隨後向18 μL食蟹獼猴血清中添加2 μL經稀釋之寡核苷酸溶液且在37℃下培育。40 min後，緊接著藉由添加2.2 μL 18 mg/mL EDTA (Sigma-Aldrich)終止反應。使用來自(Quidel, San Diego, CA)之MicroVue C3a Plus及Bb Plus酶免疫分析，以1:3000 (C3a)及1:40 (Bb)稀釋來量測C3a及Bb。

實例結果呈現於圖4至圖5中，其顯示，相比於參考組合物，所提供之組合物具有顯著較低的毒性。

實例6. 例示性蛋白質結合分析.

將寡核苷酸於蒸餾水中稀釋至100 μM，製得儲備溶液。用PBST (1×PBS + 0.1% Tween)將人類血清白蛋白(無脂肪酸，無球蛋白，Sigma-Aldrich A3782)稀釋至5 mg/mL。將寡核苷酸於PBST或5 mg/mL白蛋白溶液中稀釋100倍，製得1 μM工作溶液。寡核苷酸-PBST樣品提供寡核苷酸在超濾後之回收效率之估計值，且用於校正白蛋白結合溶液之流過物中之寡核苷酸濃度。在37℃下培育1 μM工作溶液半小時。把100 μL蛋白質/1 μM寡核苷酸複合物放入超濾管(Amicon Ultra 50 kDa截止，再生纖維

素)且在9,000×g下離心3 min。收集流過物且分析寡核苷酸之存在情況。

為偵測單股寡核苷酸，使用OliGreen染料。稀釋緩衝液為TE。製得各寡核苷酸自身之標準曲線。將寡核苷酸稀釋至0.5 μM (自100 μM儲備液稀釋200×)，隨後一式兩份地製得七份1:1連續稀釋液。向UV透明半面96孔盤中添加20 μL各經稀釋之寡核苷酸標準。以4倍稀釋開始，1:1連續稀釋超濾流過物之所有樣品，包括初始1 μM寡核苷酸/PBST及1 μM寡核苷酸/蛋白質。添加20 μl各樣品以及其各別標準。將Quant-iT OliGreen染料(Life Technologies, O7582)稀釋200倍，製得工作溶液。將20 μl OliGreen工作溶液與各寡核苷酸樣品混合且在室溫下培育。使用螢光微量培養板讀取器(激勵 = 480 nm；發射 = 520 nm)讀取培養盤。

寡核苷酸之濃度根據其自身標準曲線計算。游離寡核苷酸之回收率按$R_{oligo} = C_{P\text{-}FT}/C_{P\text{-}orig}$ (R_{oligo}為游離寡核苷酸之回收率；$C_{P\text{-}FT}$為PBST-流過物之濃度；$C_{P\text{-}orig}$為PBST初始工作儲備液之濃度)計算。白蛋白結合之寡核苷酸濃度按$C_{A\text{-}UB} = C_{A\text{-}FT}/ R_{oligo}$ ($C_{A\text{-}UB}$為經標準化的未結合白蛋白之寡核苷酸濃度；$C_{A\text{-}FT}$為經白蛋白處理之樣品之流過物中之寡核苷酸的濃度量測值)標準化。白蛋白樣品中未結合之游離寡核苷酸的百分比按$P_{A\text{-}UB} = 100^* C_{A\text{-}UB}/C_{A\text{-}orig}$ ($P_{A\text{-}UB}$為白蛋白樣品之未結合的游離寡核苷酸之百分比；$C_{A\text{-}orig}$為白蛋白初始工作儲備液之濃度)計算。結合% = 100 - $P_{A\text{-}UB}$。

實例結果呈現於圖6中。

實例7. 用於量測TLR9促效及拮抗活性的例示性分析.

可採用各種分析來分析根據本發明所提供之組合物的TLR9活性。在一個例示性人類TLR9報導分析中，自Invivogen (San Diego, CA, USA)獲得HEK-Blue™ TLR9細胞，其穩定地過度表現人類TLR9基因及NF-kB

誘導分泌胚胎鹼性磷酸酶(SEAP)。將寡核苷酸以指定濃度塗鋪至96孔盤中之水中，最終體積為20 mL。以180 mL體積向各孔中添加4×10^4個HEK-Blue TLR9細胞於SEAP偵測培養基中。在某些實驗中，在存在或不存在各種濃度之TLR9促效劑的情況下添加寡核苷酸(例如，寡核苷酸ODN2006)，且繼續培養16 h。在處理結束時，在655 nM下量測OD。結果表示為相對於經磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)處理之細胞的NF-κB活化的倍數變化。

實例8. 所提供之寡核苷酸及組合物之例示性活體內傳遞

例示性活體內寡核苷酸處理：在第1天，以10 mg/mL之濃度按5 mL/kg對五週齡mdx小鼠進行靜脈內或皮下給藥。在第4天(或視需要在其他日子)，對所有動物進行末梢血液及組織收集。將血漿等分至聚丙烯管中且儲存在-70℃下。關於組織收集，經由CO_2窒息使所有動物安樂死，且使用PBS進行灌注。亦收集以下組織：肝臟、腎臟、脾臟、心臟、橫隔膜、腓腸肌、四頭肌及三頭肌。將組織急凍(於液氮中)且儲存在-70℃下。

例示性程序：在單一皮下投與至5週齡C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J雄性小鼠(Jackson Laboratory, Stock#001801)之後，測試對照寡核苷酸WV-942及有待測試之寡核苷酸(例如，WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586、WV-2587等)之活體內生物分佈。在環境適應期間及在整個研究中，將動物於18℃至26℃及30%至70%濕度下圈養在聚碳酸酯籠中，每籠兩隻。窩中包括Beta Chip®及Enviro-Dri接觸墊料。隨意供應標準食物及水。該研究遵循動物福利法令條例最終規則之所有適用章節(聯邦法規第9條)、來自實驗室動物福利辦公室的針對實驗

室動物之人類照護及使用的公共衛生服務策略及來自國家研究委員會的實驗室動物照護及使用指導。此研究中涉及動物之照護或使用的方案及任何修正或程序皆在該等程序開始之前由測試設施機構動物照護及使用委員會審查及批准。以下為例示性研究設計(動物數目(雄性)：3)：

組別	測試物品	劑量，mg/kg	給藥途徑/給藥日	測試物品濃度，mg/ml	劑量體積，ml/kg	終止日
1	PBS	-	SC，第1天	0	5	第3天
2	WV-942	50	SC，第1天	10	5	第3天
3	WV-2588	50	SC，第1天	10	5	第3天
4	WV-2581	50	SC，第1天	10	5	第3天
5	WV-2582	50	SC，第1天	10	5	第3天
6	WV-2584	50	SC，第1天	10	5	第3天
7	WV-2585	50	SC，第1天	10	5	第3天
8	WV-2586	50	SC，第1天	10	5	第3天
9	WV-2587	50	SC，第1天	10	5	第3天

在第1天皮下注射之後48小時(+1小時)，經由CO_2窒息使動物安樂死。使用PBS灌注所有動物。以下收集的組織(肝臟、腎臟2×、脾臟、心臟、橫隔膜、腓腸肌、四頭肌及三頭肌)用PBS簡單沖洗，輕輕地用吸墨紙乾燥，急凍(液態N_2)於聚丙烯管中且儲存在-70℃下直至處理以進行進一步分析。

寡核苷酸定量：簡言之，將各小鼠組織稱重且於組織裂解緩衝液中裂解。

用於偵測ASO之雜交分析：夾心式

方法：

探針：捕捉探針：/5AmMC12/A+GA+AA+TG+CC+A；偵測探針：T+CT+TC+CT+TG+A/3Bio/

培養盤：Coat Pierce®胺結合之順丁烯二酸酐96孔盤，含經稀釋之捕捉探針，500 nM，於2.5% $NaHCO_3$中，在37℃下持續至少1小時(或4℃

隔夜)。在用PBST (1×PBS + 0.1% Tween-20)洗滌之後，在5%脫脂奶/PBST中在37℃下阻斷>1小時。

組織樣品製備：給組織塊稱重，向組織中添加4體積裂解緩衝液以在組織裂解緩衝液(IGEPAL 0.5%、100 mM NaCl、5 mM EDTA、10 mM Tris pH8、蛋白酶K 300 μg/mL)中達成0.2 g組織/毫升。由Bullet Blender (NextAdvance)產生勻漿。

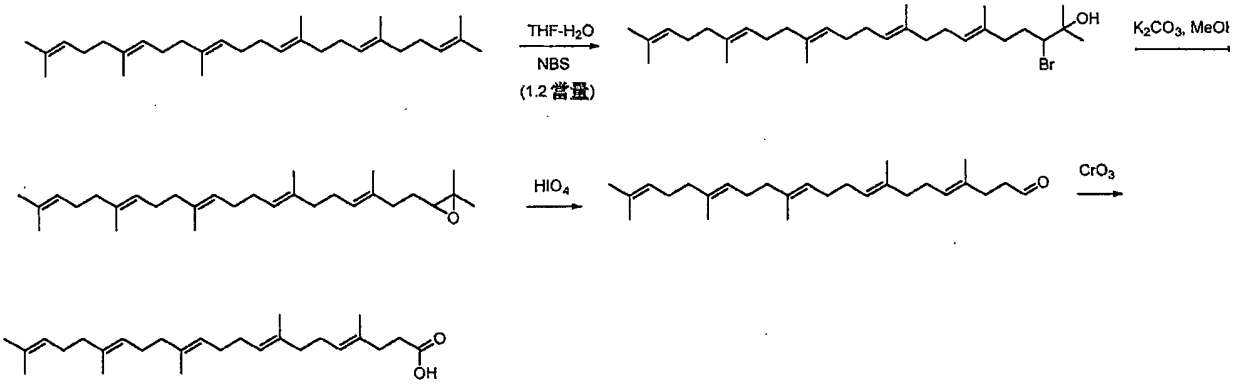
標準曲線：將測試物品以10-50 μg/mL (每公克組織50-250 μg)稀釋至未經處理之空白組織勻漿(基質)中。用基質進一步連續1:1稀釋標準8點，形成標準曲線系列。

混合型ELISA：稀釋標準曲線樣品，用雜交緩衝液(4 M胍；0.33% N-月桂基肌胺酸；25 mM檸檬酸鈉；10 mM DTT)處理組織勻漿100-500次。將20 μL經稀釋之組織樣品與180 μL於PBST中稀釋之333 nM偵測探針混合。使用以下條件使樣品變性：65℃，10 min；95℃，15 min；4℃，∞。將50 μL/孔已變性樣品添加至經塗佈之96孔中。在4℃下培育隔夜。用PBST洗滌培養盤3次。添加抗生蛋白鏈菌素-AP於PBST中之1:2000稀釋液。在室溫下培育1小時。在Molecular Device培養盤洗滌機上，用PBST洗滌培養盤5次×2個循環。每孔添加100 μL AttoPhos受質。培育10 min，在Molecular Device M5上在螢光通道Ex435nm，Em555nm中讀取培養盤。在20 min時獲取另一讀數。根據標準曲線，藉由使用線性曲線擬合或4參數曲線擬合，計算寡核苷酸濃度。

實例測試結果呈現於圖中，顯示所提供之寡核苷酸具有改良的特性(例如，分佈、代謝等)。

實例9. 喇叭藻酸之例示性合成.

多種類型之酸(例如脂肪酸)為此項技術中廣泛已知的且可根據本發明用於併入各種類型的修飾。一般技術者瞭解，各種脂(例如脂肪酸)可在市面上購得，及/或可使用廣泛已知且實踐的技術(例如，試劑、方法等)製備，包括本發明中所例示的彼等。本實例描述喇叭藻酸之製備。



合成喇叭藻酸：(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯酸.喇叭藻酸先前已描述於例如Asari等人 1989 J. Nat. Prod. 52: 1167-1169中。

2-羥基-3-溴角鯊烯. 在氬氣下，向角鯊烯(30.03 g，73.1 mmol)於THF (210 mL)中之溶液中添加水(35 mL)，且隨後逐滴添加少量THF以獲得澄清溶液。在0℃下逐份添加N-溴代丁二醯亞胺(15.62 g，88 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，且在室溫下攪拌3小時。在減壓下移除溶劑，且添加鹽水(500 mL)且用EtOA (100 mL×5)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (220 g金矽膠濾筒)純化，用己烷至50% EtOAc/己烷溶離(在10-20% EtOAc/己烷時出現產物)，得到呈淺黃色油狀之2-羥基-3-溴角鯊烯(9.92 g，19.54 mmol，26.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.24 - 5.05 (m, 5H), 3.98 (dd, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 18H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (bs, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS

(ESI), 551.1及553.3 (M+ HCOO)$^-$。

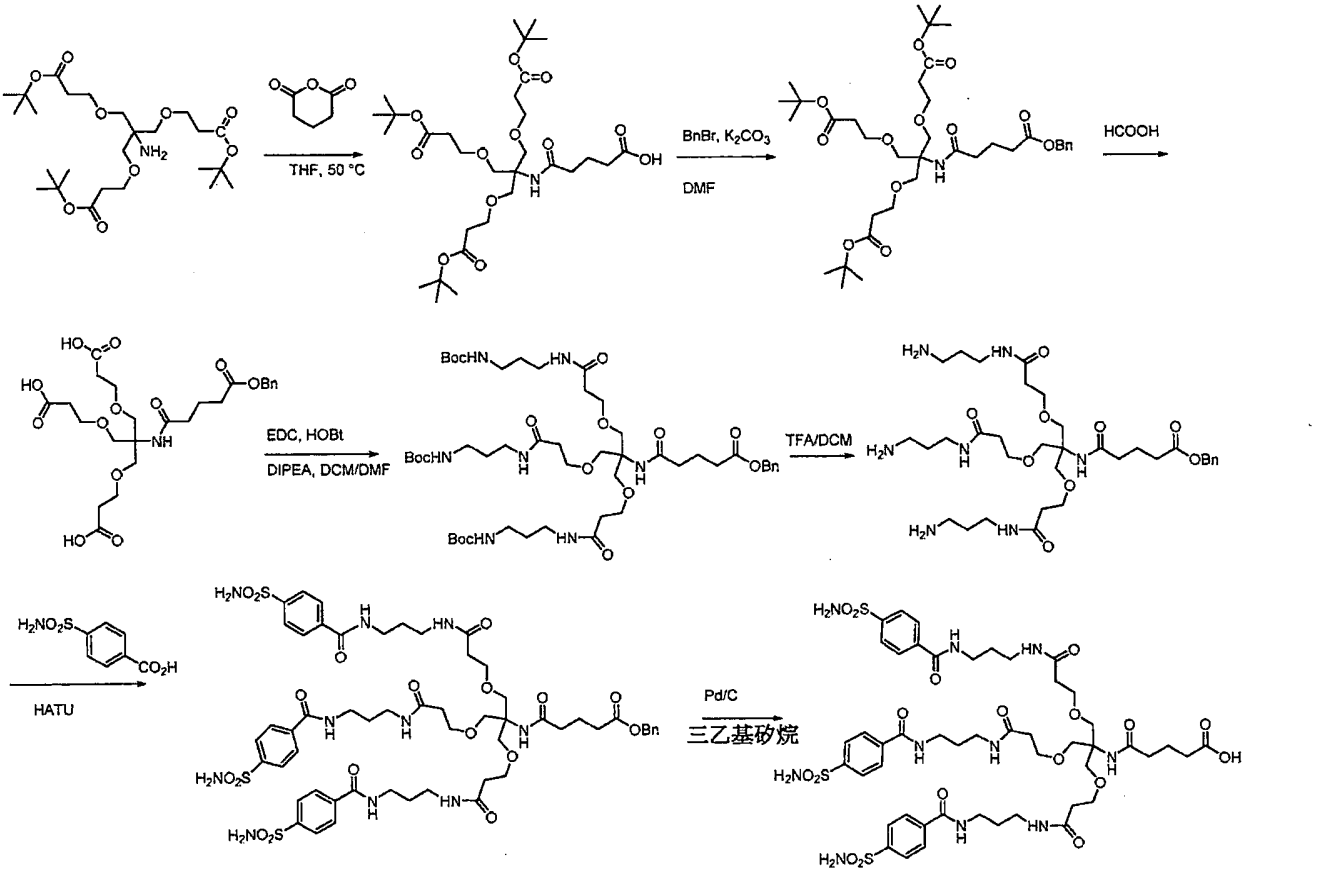
2,2-二甲基-3-((3E,7E,11E,15E)-3,7,12,16,20-五甲基二十一碳-3,7,11,15,19-五烯-1-基)環氧乙烷. 向2-羥基-3-溴角鯊烯(9.72 g，19.15 mmol)於MeOH (360 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (5.29 g，38.3 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時，過濾，且隨後在減壓下濃縮。隨後添加300 mL EtOAc，且過濾，濃縮，得到呈無色油狀之2,3-氧鯊烯(8.38 g，19.64 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.20 - 5.04 (m, 5H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.20 - 1.95 (m, 20H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3 H), 1.59 (bs, 15H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯醛. 在0℃下，向過碘酸(7.79 g，34.2 mmol)於水(28 mL)中之溶液中添加2,3-氧鯊烯(8.10 g，18.98 mmol)於二噁烷(65 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加水(150 mL)且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (120 g金矽膠濾筒)純化，用己烷至10% EtOAc/己烷溶離(在5-7% EtOAc/己烷時出現產物)，得到呈無色油狀之(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯醛(5.80 g，15.08 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.18 - 5.04 (m, 5H), 2.50 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 16H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (bs, 12H)。

喇叭藻酸. 在0℃下，向HPLC水(80 mL)中相繼添加硫酸(8.2 mL)、二水合重鉻酸鈉(4.42 g，14.82 mmol)。在0℃下，向(4Z,8Z,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯醛(5.70 g，14.82 mmol)

於乙醚(115 mL)中之溶液中逐滴添加以上鉻酸溶液。在0℃下攪拌反應混合物2小時。2小時後，TLC顯示反應完成(3:1已烷/EtOAc)。反應混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用鹽水(100 mL×4)洗，經無水乾燥，濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (80 g矽膠濾筒)純化，用DCM至5% MeOH/DCM溶離，得到呈無色油狀之喇叭藻酸(5.00 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.18-5.07 (m, 5H), 2.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 16H), 1.67 (s, 3 H), 1.59 (bs, 15H)；MS (ESI), 399.3 $(M-H)^-$。

實例10. 1,7,14-三側氧基-12,12-雙((3-側氧基-3-((3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)丙基)胺基)丙氧基)甲基)-1-(4-胺磺醯基苯基)-10-氧雜-2,6,13-三氮十八-18-酸之例示性合成.



步驟1：將3,3'-((2-胺基-2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)

丙烷-1,3-二基)雙(氧基))二丙酸二第三丁酯(4.0 g，7.91 mmol)及二氫-2H-哌喃-2,6(3H)-二酮(0.903 g，7.91 mmol)於THF (40 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時且在室溫下攪拌3小時。LC-MS顯示所要產物。蒸發溶劑，得到5-((9-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二側氧基-3,7,11,15-四氧雜十七-9-基)胺基)-5-側氧基戊酸，其不經純化即直接用於下一步驟。

步驟2：向5-((9-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二側氧基-3,7,11,15-四氧雜十七-9-基)胺基)-5-側氧基戊酸(4.90 g，7.91 mmol)及(溴甲基)苯(1.623 g，9.49 mmol)於DMF中之溶液中添加無水K_2CO_3 (3.27 g，23.73 mmol)。在40℃下攪拌混合物4小時且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑。反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO純化，用10% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷溶離，得到呈無色油狀之3,3'-((2-(5-(苯甲氧基)-5-側氧基戊醯胺基)-2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)雙(氧基))二丙酸二第三丁酯(5.43 g，7.65 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 12H), 2.50 - 2.38 (m, 8H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 27H)；MS (ESI), 710.5 $(M+H)^+$。

步驟3：將3,3'-((2-(5-(苯甲氧基)-5-側氧基戊醯胺基)-2-((3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)雙(氧基))二丙酸二第三丁酯(5.43 g，7.65 mmol)於甲酸(50 mL)中之溶液在室溫下攪拌48小時。LC-MS顯示反應不完全。在減壓下蒸發溶劑。將粗產物再溶解於甲酸(50 mL)

中且在室溫下攪拌6小時。LC-MS顯示反應完成。在減壓下蒸發溶劑，在減壓下與甲苯(3×)一起共蒸發，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之3,3'-((2-(5-(苯甲氧基)-5-側氧基戊醯胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)雙(氧基))二丙酸(4.22 g，7.79 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (p, J = 7.4 Hz, 2H)；MS (ESI), 542.3 $(M+H)^+$。

步驟4：在0℃下，向3,3'-((2-(5-(苯甲氧基)-5-側氧基戊醯胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)雙(氧基))二丙酸(4.10 g，7.57 mmol)及HOBt (4.60 g，34.1 mmol)於DCM (60 mL)及DMF (15 mL)中之溶液中添加(3-胺丙基)胺基甲酸第三丁酯(5.94 g，34.1 mmol)、EDAC鹽酸鹽(6.53 g，34.1 mmol)及DIPEA (10.55 mL，60.6 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘且在室溫下攪拌20小時。LC-MS顯示反應不完全。將EDAC鹽酸鹽(2.0 g)及(3-胺丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物4小時。蒸發溶劑得到殘餘物，將其溶解於EtOAc (300 mL)中，用水(1×)、飽和碳酸氫鈉(2×)、10%檸檬酸(2×)及水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (80 g金濾筒)純化，用DCM至30% MeOH/DCM溶離，得到呈白色固體狀之15,15-雙(13,13-二甲基-5,11-二側氧基-2,12-二氧雜-6,10-二氮十四基)-2,2-二甲基-4,10,17-三側氧基-3,13-二氧雜-5,9,16-三氮二十一-21-酸苯甲酯**5** (6.99 g，6.92 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.35 (t, J = 4.7 Hz, 5H), 6.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.22 (d, J = 6.6 Hz,

3H), 5.12 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 12H), 3.29 (q, J = 6.2 Hz, 6H), 3.14 (q, J = 6.5 Hz, 6H), 2.43 (dt, J = 27.0, 6.7 Hz, 8H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 6H), 1.43 (d, J = 5.8 Hz, 27H)；MS (ESI): 1011.5 (M+H)+。

步驟5：向15,15-雙(13,13-二甲基-5,11-二側氧基-2,12-二氧雜-6,10-二氮十四基)-2,2-二甲基-4,10,17-三側氧基-3,13-二氧雜-5,9,16-三氮二十一-21-酸苯甲酯(1.84 g，1.821 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(7.02 mL，91 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑，得到呈無色油狀之5-((1,19-二胺基-10-((3-((3-胺丙基)胺基)-3-側氧基丙氧基)甲基)-5,15-二側氧基-8,12-二氧雜-4,16-二氮十九-10-基)胺基)-5-側氧基戊酸苯甲酯。MS (ESI), 710.6 $(M+H)^+$。

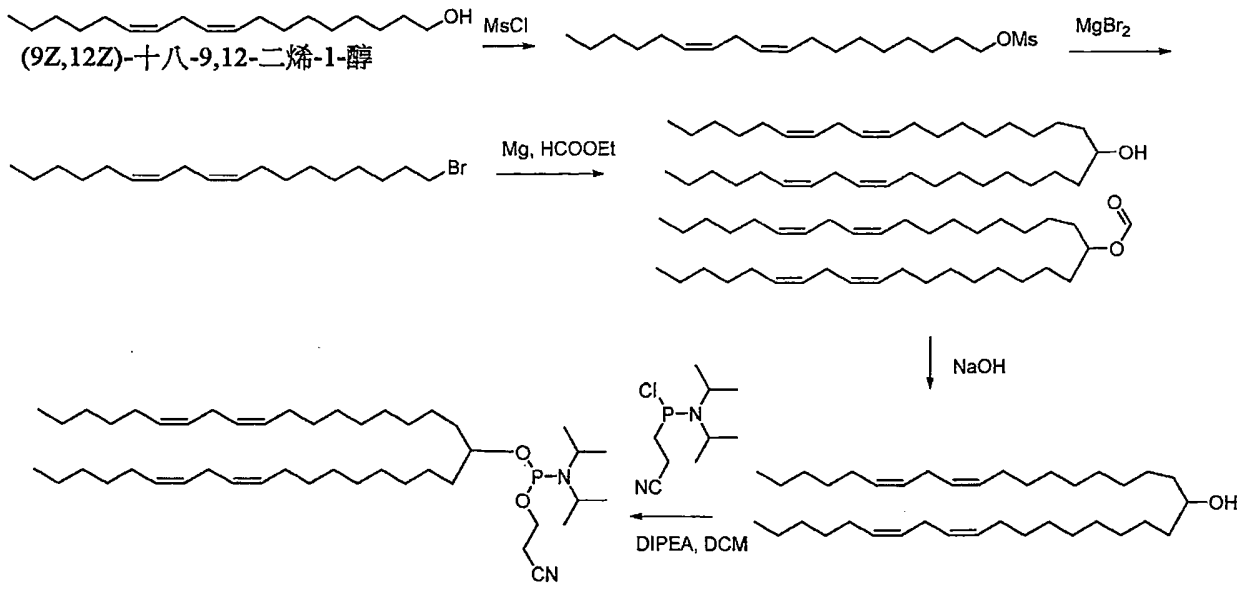
步驟6：向4-胺磺醯基苯甲酸(1.466 g，7.28 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中相繼添加HATU (2.77 g，7.28 mmol)、DMF (4.0 mL)中之5-((1,19-二胺基-10-((3-((3-胺丙基)胺基)-3-側氧基丙氧基)甲基)-5,15-二側氧基-8,12-二氧雜-4,16-二氮十九-10-基)胺基)-5-側氧基戊酸苯甲酯(1.293 g，1.821 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。在減壓下蒸發溶劑，得到殘餘物，其藉由ISCO (40 g金管柱)純化，用DCM至50% MeOH/DCM溶離，得到1,7,14-三側氧基-12,12-雙((3-側氧基-3-((3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)丙基)胺基)-丙氧基)甲基)-1-(4-胺磺醯基苯基)-10-氧雜-2,6,13-三氮十八-18-酸苯甲酯(0.36 g，0.286 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.96 - 7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.48 (s, 6 H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 6H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz,

6H),, 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 8H)。

步驟7：向用Ar沖洗之圓底燒瓶中添加10% Pd/C (80 mg，0.286 mmol)及EtOAc (15 mL)。添加1,7,14-三側氧基-12,12-雙((3-側氧基-3-((3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)丙基)胺基)丙氧基)甲基)-1-(4-胺磺醯基苯基)-10-氧雜-2,6,13-三氮十八-18-酸苯甲酯(360 mg)於甲醇(15 mL)中之溶液，隨後逐滴添加二乙基(甲基)矽烷(0.585 g，5.72 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。LC-MS顯示反應完成。反應物用EtOAc稀釋，且經由矽藻土過濾，用20% MeOH/EtOAc洗滌，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之1,7,14-三側氧基-12,12-雙((3-側氧基-3-((3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)丙基)-胺基)丙氧基)甲基)-1-(4-胺磺醯基苯基)-10-氧雜-2,6,13-三氮十八-18-酸(360 mg，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.94 - 7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.04 (s, 1H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.48 (s, 6 H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 6H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 6H),, 2.24 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.66-1.57 (m, 8H)；MS (ESI), 1170.4 $(M+H)^+$。

實例11. ((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基)二異丙基胺基磷酸2-氰基乙酯之例示性合成.

如一般熟習此項技術者所瞭解，根據本發明，可使用此項技術中已知的技術將各種醇轉化成胺基磷酸酯且結合至寡核苷酸鏈。本實例展示((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基)二異丙基胺基磷酸2-氰基乙酯之製備，其可用以例如製備包含Mod021之寡核苷酸。



合成甲烷磺酸(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯(或甲烷磺酸亞油醇酯). 在0℃下，向亞油醇(23.31 mL，75 mmol)及三乙胺(13.60 mL，98 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(6.39 mL，83 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且在室溫下攪拌3小時。反應混合物用DCM (200 mL)稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。濃縮溶劑，得到呈黃色油狀之甲烷磺酸亞油醇酯(26.17 g，100%產率)。產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.30-5.41 (m, 4H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.74 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

合成溴化亞油醇. 在氬氣下，向甲烷磺酸亞油醇酯(26 g，75 mmol)於乙醚(800 mL)中之溶液中添加溴化鎂乙醚(58.5 g，226 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。使用TLC監測反應進展。若不完全，則向反應混合物中再添加溴化鎂乙醚(14.5 g)且在室溫下攪拌反應混合物22小時。TLC顯示反應完成(9/1己烷/EtOAc)。將反應混合物過濾，用乙醚(200 mL)、己烷(100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO

(200 g金矽膠濾筒)純化，用己烷至10% EtOAc/己烷溶離，得到呈無色油狀之溴化亞油醇(22.8 g，69.2 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.42 - 5.31 (m, 4H), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.85 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

合成二亞油甲醇. 向RB燒瓶中之Mg (0.897 g，36.9 mmol)及乙醚(20 mL)之懸浮液中逐滴添加含溴化亞油醇(10.0 g，30.4 mmol)之乙醚(25 mL)，同時藉由於水中冷卻RB燒瓶保持反應在平緩回流下。在35℃下攪拌反應混合物1小時。在0℃下，向以上反應混合物中歷時10分鐘逐滴添加含甲酸乙酯(1.013 g，13.68 mmol)之乙醚(30 mL)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在冰浴中冷卻反應混合物，用水(30 mL)淬滅，用10% H_2SO_4 (150 mL)處理，直至溶液變得均勻且各層分離。用乙醚(200 mL×2)萃取水層。在減壓下蒸發溶劑，得到殘餘物，將其再溶解於THF(50 mL)及1 N NaOH (30 mL)中。在40℃下攪拌反應混合物5小時。使用TLC監測反應進展。若不完全，則向反應混合物中添加1.5 g NaOH且在40℃下連續攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用乙醚(2×)萃取，用無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (120 g金矽膠濾筒)純化，用己烷至10% EtOAc/己烷溶離，得到呈無色油狀之二亞油甲醇(5.16 g，9.76 mmol，71.3%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.41-5.30 (m, 8H), 3.58 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 8H), 1.49 - 1.25 (m, 40H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

合成((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基)二異丙基胺基磷酸2-氰基乙酯. 在室溫下，向二亞油甲醇(2.5 g，4.73 mmol)於無水二

氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加DIPEA (4.12 mL，23.63 mmol)及3-(氯(二異丙胺基)膦基)丙腈(1.180 mL，5.67 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物中添加EtOAc (300 mL)，用飽和碳酸氫鈉洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，其藉由ISCO (40 g金矽膠濾筒)純化，用己烷至5% EtOAc/含有5% TEA之己烷溶離，得到呈無色油狀之(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基二異丙基胺基磷酸2-氰基乙酯(2.97 g，4.07 mmol，86%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.30-5.41 (m, 8H), 3.85-3.72 (m, 3H), 3.59 (dp, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 8H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.42 - 1.27 (m, 36H), 1.18 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 12H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H)。^{31}P NMR (202 MHz, 氯仿-*d*) δ 147.68。

實例9。自月桂醇合成胺基酸酯.

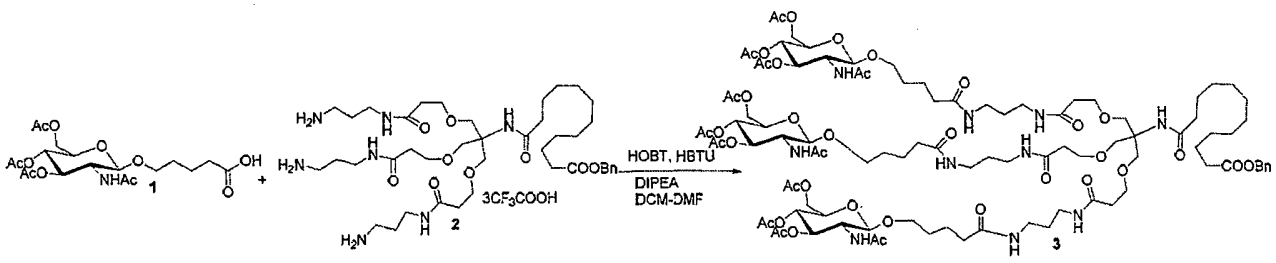
在氬氣氛圍下，在室溫下，向月桂醇(5.2 g，28 mmol)於60 mL無水DCM中之溶液中添加DIPEA (18 g，140 mmol)且攪拌5分鐘。向此溶液中逐滴添加*N,N*-二異丙基氯胺基磷酸2-氰基乙酯(7.9 g，33.5 mmol)且攪拌4小時。在減壓下自反應混合物蒸發溶劑，用300 mL乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且使用ISCO進行矽膠管柱層析(80 g常規二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/含有5%三乙胺之己烷)，得到產物。所得產物之重量：3.8 g (35%)。^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H)。^{31}P NMR (202.4 MHz; $CDCl_3$): δ 147.2 (s)。使用寡核苷酸合成化學，藉由與寡核苷酸鏈

之5'-OH反應，採用該產物併入Mod030。Mod031、Mod032及Mod033採用類似程序。

實例12. 用於Mod030至Mod033之胺基酸酯的例示性合成

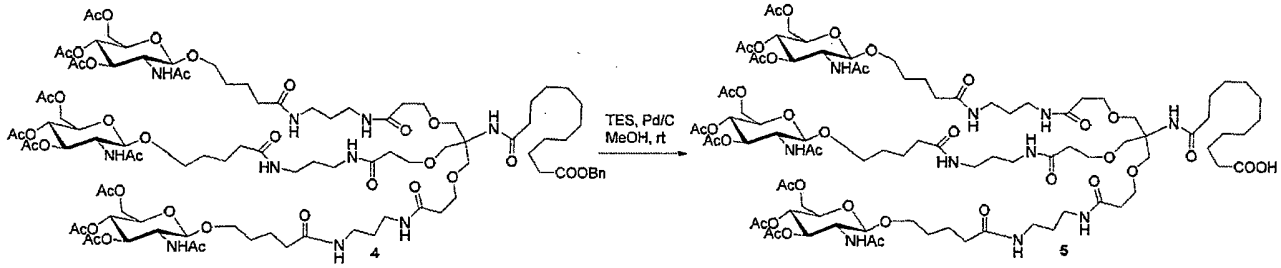
在氬氣氛圍下，在室溫下，向月桂醇(5.2 g，28 mmol)於60 mL無水DCM中之溶液中添加DIPEA (18 g，140 mmol)且攪拌5分鐘。向此溶液中逐滴添加*N,N*-二異丙基氯胺基磷酸2-氰基乙酯(7.9 g，33.5 mmol)且攪拌4小時。在減壓下自反應混合物蒸發溶劑，用300 mL乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑且使用ISCO進行矽膠管柱層析(80 g常規二氧化矽，0-30%乙酸乙酯/含有5%三乙胺之己烷)，得到產物。所得產物之重量：3.8 g (35%)。^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H)。^{31}P NMR (202.4 MHz; $CDCl_3$): δ 147.2 (s)。使用相同程序製備用於Mod031、Mod032及Mod033之胺基酸酯。此等胺基酸酯用作用於製備包含Mod030至Mod033之寡核苷酸的合成循環中之最後一個胺基酸酯。

實例13. 用於Mod024之酸的例示性製備.



在氮氣下，在室溫下，將GlucNAc酸**1** (WO 2014/025805 A1) (1.88 g，4.2 mmol)及HOBT (0.73 g，5.4 mmol)於無水DMF-DCM混合物(11+15 mL)中攪拌10分鐘。在10℃下，相繼添加HBTU (2.05 g，5.4 mmol)、DIPEA (2.17 g，16.8 mmol)。向此溶液中添加三胺鹽**2** (WO

2014/025805 A1) (1.38 g，1.2 mmol)且攪拌隔夜。在真空下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。向此溶液中添加飽和氯化銨、飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉及水(1:1:1:1)之100 ml混合物。乙酸乙酯層起初為渾濁的。在充分震盪之後，各層得到分離。用乙酸乙酯(×2)萃取水層。將經合併之有機部分用鹽水洗滌且用無水硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得到490 mg粗產物。藉由CC在ISCO機上純化此產物。溶離劑為DCM-甲醇(0-20%甲醇/DCM)。所得產物之量為1.26 g (50%)。LC-MS (+模式): 1768 (M- 1GlucNAc), 1438 (M-2 GlucNAc), 1108 (M-3 GlucNAc), 1049 (M/2 +1)。



在氫氣氛圍下，向苯甲酯**4** (0.25 g，0.119 mmol)於7 mL無水甲醇中之溶液中添加10% Pd/C (50 mg)，隨後逐滴添加1.5 mL (9.4 mmol)三乙基矽烷(TES)。開始劇烈反應且攪拌RM 3小時。產物之LC-MS分析指示反應完成。經由矽藻土過濾RM且在真空下移除溶劑。用乙醚-甲醇(3:1)混合物濕磨(×3)粗產物，且在真空下乾燥。此產物**5**不經進一步純化即用於與寡核苷酸鏈結合，且在結合之後，例如在裂解期間脫除羥基之保護基及/或脫除寡核苷酸之保護基以併入Mod024。必要時，可採用多種方案來脫除**5**中之羥基的保護基，得到含脫除保護基之羥基的酸。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D6): δ 7.90 (3H, d, *J=10 Hz*), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, *J=10 Hz*), 4.14 (3H, dd, J_1*=9 Hz,* J_2*=5Hz*), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-

3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31(d, 3H, *J=9Hz*), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97(s, 9H), 1.92(s, 9H), 1.86(s, 9H), 1.71(s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (br s, 12H)。使用類似策略併入Mod026。

實例14. 例示性結合程序-製備含胺基之寡核苷酸鏈.

如一般熟習此項技術者所瞭解，可採用各種技術(例如連接基團、方法、官能基等)來製備根據本發明提供之寡核苷酸，包括包含脂質部分及/或靶向組分之彼等寡核苷酸。以下為用於製備用於併入例如脂質部分、靶向組分等各種部分的含胺基寡核苷酸的例示性程序。

「*載體上(On support)*」結合策略

使用寡核苷酸合成化學，使用MMT-胺基C6 CE胺基磷酸酯(ChemGenes Corporation目錄號CLP-1563或Glen Research目錄號10-1906)製備用於「載體上」結合之經5'-胺基修飾之寡核苷酸，該MMT-胺基C6 CE胺基磷酸酯作為最後一個胺基磷酸酯添加且在固體載體上偶合至寡核苷酸鏈之5'-OH。偶合後，視情況氧化新形成之鍵聯，得到磷酸二酯鍵聯，視寡核苷酸合成化學而定，必要時使用例如氫過氧化第三丁基(例如，1.1 M於20:80癸烷/二氯甲烷中)、I_2 (例如，於吡啶/水、THF/吡啶/水等中)等。當期望硫代磷酸酯鍵聯時，使用PolyOrg Sulfa (例如，0.1 M於乙腈中)或DDTT (例如，0.1 M於吡啶中)進行硫化。隨後移除MMT保護基，同時寡核苷酸在載體上與脫除阻隔基試劑(例如，二氯甲烷中之3%三氯乙酸、甲苯中之3%二氯乙酸等)一起，直至不再觀察到黃色。隨後偶合各種化合物，例如脂肪酸、糖酸等，且視情況繼之以自載體裂解、脫除保護基及/或純化。

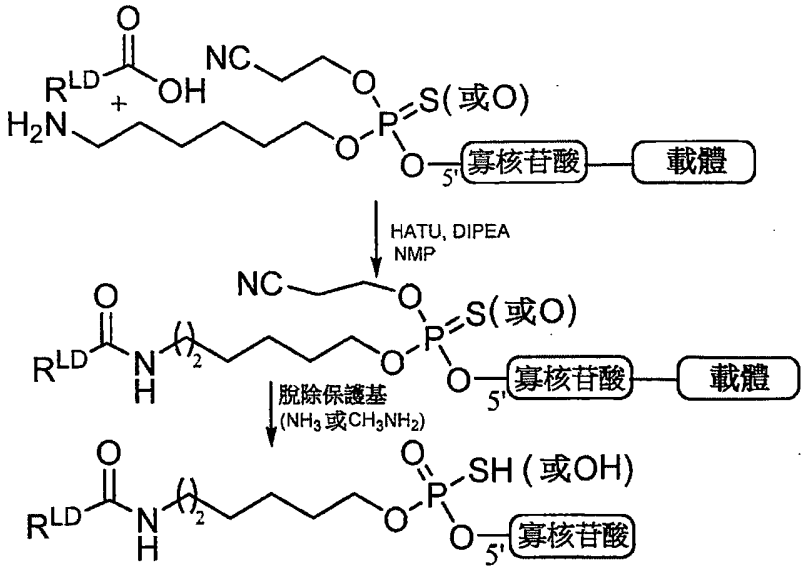
「*溶液中(In solution)*」結合策略

使用寡核苷酸合成化學，使用TFA-胺基C6 CED胺基磷酸酯(ChemGenes Corporation目錄號CLP-1553或Glen Research目錄號10-1916)製備用於「溶液中」結合策略之經5'-胺基修飾之寡核苷酸，該TFA-胺基C6 CED胺基磷酸酯作為最後一個胺基磷酸酯添加且在固體載體上偶合至寡核苷酸鏈之5'-OH。偶合後，視情況氧化新形成之鍵聯，得到磷酸二酯鍵聯，視寡核苷酸合成化學而定，必要時使用例如氫過氧化第三丁基(例如，1.1 M於20:80癸烷/二氯甲烷中)、I_2 (例如，於吡啶/水、THF/吡啶/水等中)等。當期望硫代磷酸酯鍵聯時，使用PolyOrg Sulfa (例如，0.1 M於乙腈中)或DDTT (例如，0.1 M於吡啶中)進行硫化。經胺修飾之寡核苷酸隨後自載體裂解，脫除保護基且純化，得到含有用於結合之游離胺基的產物。通常，在寡核苷酸之裂解及脫除保護基期間移除TFA基團。隨後採用該等寡核苷酸用於結合。

實例15. 在固體載體上結合之例示性程序

如一般熟習此項技術者所瞭解，可採用多種廣泛已知且實踐的技術(例如試劑、方法等)來製備根據本發明提供之寡核苷酸組合物，包括彼等包含脂質部分之寡核苷酸。在本實例及以下實例中提供二個例示性方案來說明脂、靶向組分等與寡核苷酸之結合。在一些實施例中，R^{LD}-COOH為如本文所述(所製備的及/或在市面上購得的)用於提供如所提供之寡核苷酸中所示之R^{LD}的脂肪酸，該等寡核苷酸例如表4中之某些例示性寡核苷酸。在一些實施例中，R^{LD}-COOH為包含如本文所述之靶向組分(所製備的及/或在市面上購得的)的用於提供如所提供之寡核苷酸中所示的R^{LD}的酸，該等寡核苷酸例如表4中之某些例示性寡核苷酸。

在固體載體上結合之例示性程序：



在一例示性程序中，在室溫下，於3 mL塑膠小瓶中充分震盪脂質酸(1 μmol，1當量)、HATU (0.9當量)、二異丙基乙胺(10當量)及NMP (500 μl)之混合物10分鐘。將此經活化之酸吸入在固體載體(0.09 μmol，0.9當量)上含有寡核苷酸(例如，參見以上實例)之塑膠小瓶中。徹底混合且充分震盪小瓶之內容物達12小時。此後，小心地移除上清液NMP。用乙腈(1 mL×3)洗滌固體載體且於速度真空中乾燥。添加氫氧化銨與甲胺(AMA)之1:1混合物(1 mL)且在35℃下加熱1小時，伴以間歇性震盪。1小時後，將CPG轉移至小型過濾筒中，過濾，用DMSO (500 μl×2)洗滌且用水(1 mL×3)洗滌。將濾液及洗滌液合併且用水稀釋至10 mL。將此溶液冷卻至0℃且用冰乙酸中和，直至溶液之pH達到7.5。(或者，可在60℃下用35% NH_4OH處理經乾燥之固體載體12小時，冷卻，過濾且用冰乙酸中和。關於在2'位含氟基之寡核苷酸，在不超過40℃之溫度下使用35%氫氧化銨與乙醇(3:1)之混合物)。藉由UV光譜儀、逆相HPLC及LC-MS分析粗產物。藉由RP-HPLC純化粗產物。在HPLC純化之後，藉由RP-HPLC及LC-MS分析各溶離份。合併純溶離份且在真空(速度真空)下移除溶劑。將

殘餘物溶解於水中且在C-18料筒上脫鹽(用鈉離子置換三乙基銨離子)。在速度真空下移除溶劑且經由離心過濾器(Millipore之Amicon Ultra-15)過濾殘餘物，凍乾且分析。

舉例而言，關於WV-2578之合成，將月桂酸(11.01 mg，0.0549 mmol)、HATU (19 mg，0.050 mmol)及二異丙基乙基胺(18 μL，0.1 mmol)之混合物溶解於500 μL無水NMP中且充分震盪五分鐘。將此經活化之酸吸入在固體載體(70.5 mg，0.005 mmol)上含有寡核苷酸之塑膠小瓶中。徹底混合且充分震盪小瓶之內容物達12小時。此後，小心地移除上清液NMP。用乙腈(1 mL×3)洗滌固體載體且於速度真空中乾燥。添加氫氧化銨與甲胺(AMA)之1:1混合物(1 mL)且在35℃下加熱1小時，伴以間歇性震盪。1小時後，將CPG轉移至小型過濾筒中，過濾，用DMSO (500 μL×2)洗滌且用水(1 mL×3)洗滌。將濾液及洗滌液合併且用水稀釋至10 mL。將此溶液冷卻至0℃且用冰乙酸中和，直至溶液之pH達到7.5。藉由RP-HPLC純化粗產物。在HPLC純化之後，藉由RP-HPLC及LC-MS分析各溶離份。合併純溶離份且在真空(速度真空)下移除溶劑。將殘餘物溶解於水中且在C-18料筒上脫鹽(用鈉離子置換三乙基銨離子)。在速度真空下移除溶劑且經由離心過濾器(Millipore之Amicon Ultra-15)過濾殘餘物，凍乾且分析。WV2578之平均質量之計算值：7355，實驗值(解卷積質量)：7358。其他實例包括：

實驗*	CPG (5 μmol)	酸(55 μmol)
1	70.5	月桂酸(MW=200.32) 11.01 mg
2	70.5	肉豆蔻酸(MW =228.38) 12.56 mg
3	70.5	棕櫚酸(MW= 256.26) 14.1 mg
4	70.5	硬脂酸(MW= 284.27) 15.63 mg
5	70.5	油酸(MW = 282.47) 15.53 g
6	70.5	亞麻油酸(MW = 280.45) 15.4 mg
7	70.5	α-次亞麻油酸(MW=278.44) 15.3 mg
8	70.5	γ-次亞麻油酸(MW=278.44) 15.3 mg

9	70.5	順-DHA (MW=328.24) 18.05 mg
10	70.5	喇叭藻酸(MW=400.36) 22 mg

* HATU (50 μmol, MW=379.24, 19 mg)，DIPEA (MW=129, d=0.726, 100 μmol, 18 μL)，NMP (500 μL)。例示性產物包括(純化後，脂質結合物之總OD及量)：

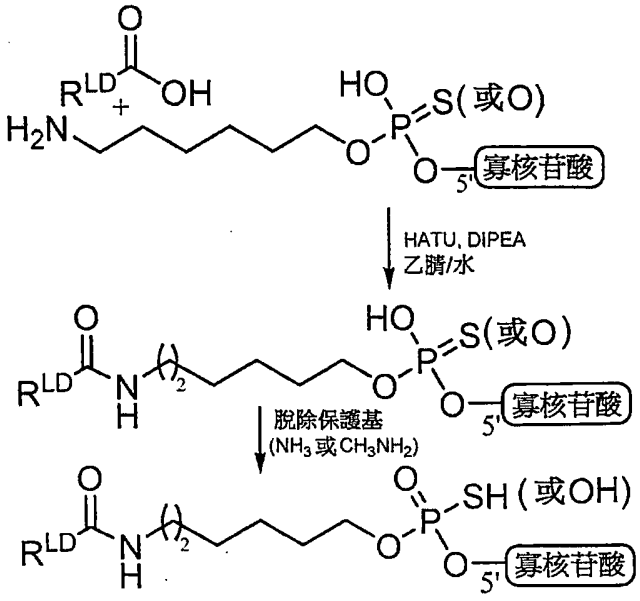
寡核苷酸	所結合的酸	總OD	量(μmol)	量(mg)
WV2578	月桂酸	287	1.40	9.79
WV2579	肉豆蔻酸	331	1.62	11.29
WV2580	棕櫚酸	268	1.31	9.14
WV2581	硬脂酸	265	1.30	9.04
WV2582	油酸	262	1.28	8.94
WV2583	亞麻油酸	120	0.59	4.09
WV2584	α-次亞麻油酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ-次亞麻油酸	297	1.45	10.13
WV2586	順-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	喇叭藻酸	186	0.91	6.35
WV2588	二亞油基*	345	1.69	11.77

*在固體載體上合成；最後一個循環使用((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基)二異丙基胺基磷酸2-氰基乙酯。

實例16. 在溶液中結合之例示性程序.

在一些實施例中，在溶液相中製備所提供之寡核苷酸。

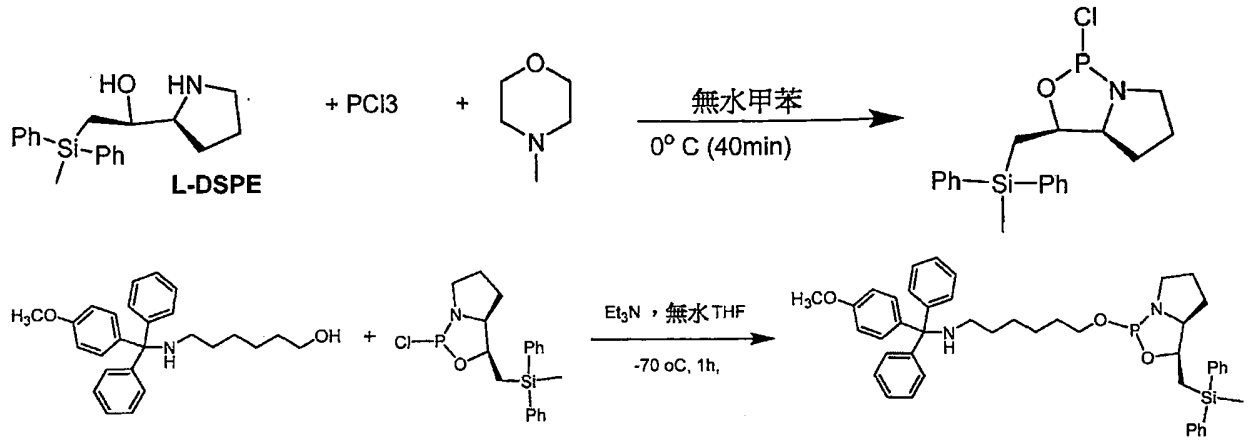
在液相中結合之例示性程序：



在一例示性程序中，將脂質酸(1當量)、HATU (1當量)及DIPEA (10當量)之混合物充分混合於無水AcCN (10 mL)中且保持10分鐘。向水(5 mL)中之寡核苷酸(5 μmol)中添加此經活化之酸且在渦旋下充分混合。震盪此反應物1小時。1小時後，藉由LC-MS檢查反應完成度(通常，反應在1小時內完成；若未完成，則可再添加酸-HATU複合物來驅動反應完成)。在真空下在速度真空下移除乙腈及水。所得固體用35%氫氧化銨(15 mL)處理且在60℃下震盪12小時；關於2'氟寡核苷酸，使用35%氫氧化銨與乙醇之3:1混合物來脫除保護基。12小時後，在真空下移除溶劑且用水(15 mL)稀釋，藉由LC-MS及RP-HPLC分析。隨後藉由RP-HPLC純化粗產物且脫鹽。

舉例而言，關於WV-3546之合成，將喇叭藻酸(7 mg，0.0174 mmol)、HATU (6.27 mg，0.0165 mmol)及DIPEA (22.2 mg，0.172 mmol)充分混合於無水AcCN (10 mL)中且於40 mL塑膠小瓶中保持5分鐘。向3.77 mL水中之寡核苷酸(80 mg，0.0117 mmol)中添加此經活化之酸且在渦旋下充分混合。震盪此反應物2小時。2小時後，藉由LC-MS檢查反應完成度(反應完全)。在真空下在速度真空下移除乙腈及水。所得固體用氨:乙醇混合物(3:1，15 mL)處理且在40℃下震盪12小時。12小時後，在真空下移除溶劑且用水(約15 mL)稀釋，且藉由LC-MS分析。藉由RP-HPLC (50 mM乙酸三乙基銨，於水-乙腈系統(0-70%乙腈，45分鐘)中，X Bridge製備型C8 (19×250 mm管柱))純化粗產物。WV3546之平均質量之計算值：7295。質量實驗值(解卷積質量)：7295。

實例17. MMT-C6-胺基DPSE-L胺基酸酯之例示性合成.



製備氯噁唑磷烷：藉由與無水甲苯(150 mL)一起在35℃下於旋轉蒸發器中共沸蒸發來乾燥L-DPSE (37.1 g，119 mmol)且於高真空中靜置隔夜。隨後，在氬氣下，經由插管向置放於三頸圓底燒瓶中之三氯膦(16.51 g，10.49 mL，120 mmol)於無水甲苯(110 mL)中之冰冷溶液中添加溶解於無水甲苯(150 mL)中之此經乾燥之L-DPSE (37.1 g)及4-甲基嗎啉(26.4 mL，24.31 g，240 mmol)的溶液(起始溫度：0.6℃，最高溫度：14℃，添加耗時25 min)且在0℃下攪拌反應混合物40 min。此後，在氬氣下，使用空間過濾管(Chemglass：過濾管，24/40內部接頭，80mm OD中間玻璃料，Airfree, Schlenk)真空過濾經沈澱之白色固體。在氬氣下在低溫(25℃)下，藉由旋轉蒸發器移除溶劑，繼之以在真空下乾燥隔夜(約15 h)，且將所得油性氯噁唑磷烷用於下一步驟。

MMT-C6-胺基DPSE-L胺基酸酯：首先，藉由與無水甲苯(50 mL)共沸蒸發來乾燥6-(單甲氧基三苯甲基胺基)己-1-醇(7.0 g，17.97 mmol)，且在真空下乾燥隔夜。隨後，將經乾燥之6-(單甲氧基三苯甲基胺基)己-1-醇溶解於無水THF (80 mL)中且添加三乙胺(9.0 g，90 mmol)，且隨後將反應溶液冷卻至-70℃。向此經冷卻之溶液中添加溶解於無水THF (50 mL)中的氯噁唑磷烷(6.76 g，17.97 mmol)，歷時10 min。在反應混合物緩慢升溫至室溫(約1 h)之後，TLC指示起始物質完全轉化。隨後，在真空/氬

氣下，使用所安裝的過濾管小心地過濾反應混合物以移除沈澱固體，且用THF (80 mL)洗滌。在25℃下蒸發溶液且將所得油性殘餘物溶解於含5% TEA的己烷-CH_2Cl_2混合物中且使用ISCO Combi-Flash系統220 g矽膠管柱(其經3 CV MeOH預去活化，隨後用乙酸乙酯(5% TEA) 3 CV平衡)，用己烷-EtOAc混合物(5% TEA)純化。收集且濃縮純溶離份，乾燥隔夜，得到呈無色油性液體狀之MMT-C6-胺基DPSE-L胺基酸酯。產量：8.0 g (62%)。MS：計算值：728.38；藉由LCMS分析在+Ve離子模式下獲得之m/z實驗值：729.54 (M^+離子), 747.50 (M^++18 , H2O)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 - 7.43 (m, 8H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 7.31 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.82 (dt, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.54 (qt, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 6H), 1.26 (q, *J* = 9.9, 8.0 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.67 (s, 3H)。^{13}C NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 157.87, 146.73, 146.67, 138.63, 136.89, 136.43, 134.71, 134.57, 134.48, 129.88, 129.46, 129.42, 128.66, 128.05, 127.96, 127.87, 127.81, 126.17, 113.13, 78.14, 78.07, 77.48, 77.43, 77.22, 76.97, 70.45, 68.03, 68.01, 63.50, 63.40, 55.22, 47.46, 47.17, 46.40, 43.69, 34.79, 31.34, 31.07, 27.19, 27.09, 26.04, 25.98,17.60, 11.78, -3.17。^{31}P-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 154.27 (92.18%), 157.68(3.56%), 146.35(4.26%)。

實例18. WV-4107之例示性製備.

使用用於WV-3473之條件，使所有保護基及助劑在固體載體上且保留在固體載體上(若裂解及脫除保護基，則將得到WV-3473)，使用所提供

之寡核苷酸技術製備寡核苷酸。在一例示性程序中，使用DPSE化學及GE引子載體5G (2.1 g)及以下循環：

步驟	操作	試劑及溶劑	每循環之體積	等待時間
1	去三苯甲基化	3% DCA於甲苯中	約150 mL	約6 min
2	偶合	0.175 M單體於MeCN中或20%異丁腈於MeCN中 + 0.6 M CMIMT於MeCN中	21 mL	8 min
3	封端	20% Ac_2O、30% 2,6-二甲基吡啶於MeCN中 + 20% MeIm於MeCN中	23 mL	1.5 min
4	氧化或硫化	1.1 M TBHP於DCM-癸烷中或0.1 M POS於MeCN中	44 mL或39 mL	2 min或6 min

在最後一個循環之後，出於QC或其他目的，可裂解一部分寡核苷酸且脫除其保護基。在一例示性程序中，用6管柱體積含20%二乙胺之乙腈洗滌載體上之寡核苷酸15 min，繼之以乙腈洗滌。乾燥載體，且隨後在50℃下，於含1 M三乙胺氫氟酸鹽之3:1二甲基甲醯胺/水中培育1-1.5 h。過濾樣品且用乙腈洗滌且乾燥。隨後在40℃下於3:1氫氧化銨/乙醇中培育載體隔夜。

關於WV-4107之製備，在最後一個循環之後，使用含3%二氯乙酸之甲苯移除DMT保護基。在偶合步驟期間，以8 min之接觸時間添加MMT-C6-胺基DPSE-L胺基酸酯(0.175 M，於異丁腈中)及CMIMT活化劑(0.6 M，於乙腈中)。活化劑之體積百分比為55%。用含20% 1-甲基咪唑之乙腈及20/30/50乙酸酐/2,6-二甲基吡啶/乙腈執行封端。使用含0.1 M PolyOrg磺胺劑之乙腈執行硫化。

隨後移除MMT保護基，同時使寡核苷酸與脫除阻隔基試劑(含3%二氯乙酸之甲苯)一起在載體上，直至不再觀察到黃色，得到WV-4191。隨後使用以上所述程序，將硬脂酸偶合至胺。在室溫下用含20%二乙胺之乙腈洗滌載體上之寡核苷酸30 min，繼之以乙腈洗滌。乾燥載體，且隨後在

50℃下，於含1 M三乙胺氫氟酸鹽之3:1二甲基甲醯胺/水中培育1-1.5 h。過濾樣品且用乙腈洗滌且乾燥。隨後在40℃下於3:1氫氧化銨/乙醇中培育載體隔夜。使用RP-HPLC進一步純化粗產物，得到WV-4107。

實例19. 含Mod021之寡核苷酸的例示性製備.

使用標準胺基磷酸氰基乙酯化學品，以10 μmol之規模合成寡核苷酸，且使用用於WV-942之循環條件(若裂解及脫除保護基，則將得到WV-942)，使其與保護基一起保留在載體上。使用含3%三氯乙酸之二氯甲烷移除DMT保護基。隨後在合成器上向寡核苷酸之5'端添加脂質胺基酸酯。在偶合步驟期間，以例如5 min之接觸時間添加相等體積之脂質胺基酸酯(例如，0.1 M，於異丁腈中)及5-乙硫基四唑(例如，0.5 M，於乙腈中)。偶合步驟視情況重複第二次。使用含0.1 M DDTT之吡啶執行硫化。使用AMA條件(氫氧化銨/40%甲胺水溶液1:1 v/v)使寡核苷酸裂解及脫除保護基，得到WV-2588。

實例20. 含Mod030、Mod031、Mod032及Mod033之寡核苷酸的例示性製備.

使用如用於WV-2735之胺基磷酸氰基乙酯化學品合成寡核苷酸且使其與保護基一起留在載體上(若裂解及脫除保護基，則將得到WV-2735)。使用含3%三氯乙酸之二氯甲烷移除5'-DMT保護基。隨後在合成器上向寡核苷酸之5'端添加脂質胺基酸酯。在偶合步驟期間，以例如10 min之接觸時間添加相等體積之脂質胺基酸酯(0.1 M，於異丁腈或二氯甲烷中)及5-乙硫基四唑(0.5 M，於乙腈中)。再次重複偶合步驟。使用含0.02 M I_2之THF/吡啶/水執行氧化。用含20%二乙胺之乙腈洗滌液脫除寡核苷酸之保護基，繼之以乙腈洗滌液。寡核苷酸自載體裂解且進一步於氫氧化銨中在

50℃下脫除保護基隔夜。

在各種化學分析中表徵產物寡核苷酸，例如UV、HPLC-MS等(舉例而言，MS資料，參見表6)及生物分析，例如本文中所述之彼等。根據類似程序及/或使用此項技術中廣泛已知及實踐的技術，其他實例所提供之寡核苷酸為或可為根據本發明容易製備及表徵的。

等效物

在已描述了本發明之一些說明性實施例之後，熟習此項技術者應清楚，以上內容僅為說明性的且非限制性的，僅為舉例而呈現。多個修改及其他說明性實施例在一般技術者之範疇內且皆涵蓋落入本發明之範疇內。特定言之，雖然本文中所呈現之實例中之多者涉及方法動作或系統要素之特定組合，但應瞭解，彼等動作及彼等要素可以其他方式組合來完成相同目標。不打算自其他實施例中之類似角色中排除所論述之僅與一個實施例相關的動作、要素及特徵。此外，關於在以下申請專利範圍中所述之一或多個手段加功能限制，手段不打算限於本文中針對執行所述功能所揭示之手段，而是意欲涵蓋在現在已知或以後產生的用於執行所述功能的任何手段之範疇中。

在申請專利範圍中使用諸如「第一」、「第二」、「第三」等序數術語修飾請求項要素本身不意味著一個請求項要素相對於另一請求項要素的任何優先權、優先性或次序或執行方法動作之時間次序，而是僅用作標籤以區分具有某一名稱之一個請求項要素與具有相同名稱(但使用序數術語)之另一要素以區分該等請求項要素。類似地，使用a)、b)等或i)、ii)等本身不意味著申請專利範圍中之步驟的任何優先權、優先性或次序。類似地，在說明書中使用此等術語本身不意味著任何所要求之優先權、優先性或次

序。

前述書面說明書視為足以使熟習此項技術者實踐本發明。本發明的範疇不限於所提供之實例，因為該等實例打算作為本發明一個態樣之單一說明，且在功能上等效之其他實施例在本發明之範疇內。熟習此項技術者將根據前文描述顯而易知除本文所展示及描述之修改之外的各種本發明修改，且該等修改在隨附申請專利範圍之範疇內。本發明之各實施例未必涵蓋本發明之優點及目的。

【序列表】

<110> 新加坡商波濤生命科學有限公司

<120> 寡核苷酸組合物及其方法

<130> 2010581-0313

<140>
<141>

<150> 62/331,966
<151> 2016-05-04

<150> 62/331,961
<151> 2016-05-04

<150> 62/239,839
<151> 2015-10-09

<160> 1324

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 1
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 2
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 3
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 3
aatcgatcga tcg 13

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 4
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 5
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 6
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 6
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 7
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 7
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 8
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 8
aagggcacag 10

<210> 9
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 9
gggacgtctt 10

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 10
ggcacaaggg cacagacttc 20

<210> 11
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 11
uuuggaaguc ugugcccuug ugccc 25

<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 12
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 13
gagcagctgc aacctggcaa 20

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 14
gggcacaagg gcacagactt 20

<210> 15
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 15
gcacaagggc acagacttcc 20

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 16
cacaagggca cagacttcca 20

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 17
acaagggcac agacttccaa 20

<210> 18
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 18
caagggcaca gacttccaaa 20

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 19

agcagctgca acctggcaac 20

<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 20
gcagctgcaa cctggcaaca 20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 21
cagctgcaac ctggcaacaa 20

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 22
agctgcaacc tggcaacaac 20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 23
gctgcaacct ggcaacaacc 20

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 24
gggccaacag ccagcctgca 20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 25
ggccaacagc cagcctgcag 20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 26
gccaacagcc agcctgcagg 20

<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 27
ccaacagcca gcctgcagga 20

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 28
caacagccag cctgcaggag 20

<210> 29
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 29
aacagccagc ctgcaggagg 20

<210> 30

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 30
attaataaat tgtcatcacc 20

<210> 31
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 31
ttcagtcatg acttcc 16

<210> 32
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 32
ttcagtcatg acttcc 16

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 33
gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 34
ggcacaaggg cacagacttc 20

<210> 35
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 35
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 36
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 37
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 38
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 38
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 39
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 40
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 40
ccgtcgccct tcagcacgca 20

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 41
gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 42
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 42
gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 43
gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 44
gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 45
gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 46
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 46
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 47
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 47
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 48
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 48
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 49
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 49
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 50
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 50
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 51
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 51
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 52
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 52
ggcacaaggg cacagacuuc 20

<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 53
ggcacaaggg cacagacttc 20

<210> 54
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 54
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 55
tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 56
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 56
tcaaggaaga uggcatttct 20

<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 57
ucaaggaaga tggcatuucu 20

<210> 58
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 58
tcaaggaaga tggcautucu 20

<210> 59
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 59

ucaaggaaga uggcatutcu 20

<210> 60
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 60
tcaaggaaga tggcauutcu 20

<210> 61
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 61
tcaaggaaga uggcauttcu 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 62
tcaaggaaga tggcatttcu 20

<210> 63
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 63
tcaaggaaga tggcauttcu 20

<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 64
ucaaggaaga uggcatttcu 20

<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 65
ggccaaacct cggcttacct 20

<210> 66
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 66
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 67
ggccaaaccu cggcttacct 20

<210> 68
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 68
ggccaaacct cggcttaccu 20

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 69
ggccaaaccu cggctuaccu 20

<210> 70
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 70
ggccaaacct cggcutaccu 20

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 71
ggccaaacct cggctuaccu 20

<210> 72
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 72
ggccaaaccu cggcttaccu 20

<210> 73
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 73
ggccaaaccu cggcutaccu 20

<210> 74
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 74
agaaaugcca ucuuccuuga 20

<210> 75
<211> 30
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 75
cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag 30

<210> 76
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 76
accagaguaa cagucugagu aggag 25

<210> 77
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 77
caccagagua acagucugag uagga 25

<210> 78
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 78
ucaccagagu aacagucuga guagg 25

<210> 79
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 79
gucaccagag uaacagucug aguag 25

<210> 80
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 80
guugugucac cagaguaaca gucug 25

<210> 81
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 81
gguuguguca ccagaguaac agucu 25

<210> 82
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 82
agguuguguc accagaguaa caguc 25

<210> 83
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 83
cagguugugu caccagagua acagu 25

<210> 84
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 84
acagguugug ucaccagagu aacag 25

<210> 85
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 85
ccacagguug ugucaccaga guaac 25

<210> 86
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 86
accacagguu gugucaccag aguaa 25

<210> 87
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 87
aaccacaggu ugugucacca gagua 25

<210> 88
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 88
uaaccacagg uugugucacc agagu 25

<210> 89
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 89
guaaccacag guugugucac cagag 25

<210> 90
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 90
aguaaccaca gguuguguca ccaga 25

<210> 91
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 91
uaguaaccac agguuguguc accag 25

<210> 92
<211> 25

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 92
uuaguaacca cagguugugu cacca 25

<210> 93
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 93
cuuaguaacc acagguugug ucacc 25

<210> 94
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 94
ccuuaguaac cacagguugu gucac 25

<210> 95
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 95
uccuuaguaa ccacagguug uguca 25

<210> 96
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 96
guuuccuuag uaaccacagg uugug 25

<210> 97
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 97
aguuuccuua guaaccacag guugu 25

<210> 98
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 98
caguuuccuu aguaaccaca gguug 25

<210> 99
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 99
gcaguuuccu uaguaaccac agguu 25

<210> 100
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 100
ggcaguuucc uuaguaacca caggu 25

<210> 101
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 101
uggcaguuuc cuuaguaacc acagg 25

<210> 102
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 102
auggcaguuu ccuuaguaac cacag 25

<210> 103
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 103
agauggcagu uuccuuagua accac 25

<210> 104
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 104
gagauggcag uuuccuuagu aacca 25

<210> 105
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 105
ggagauggca guuuccuuag uaacc 25

<210> 106
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 106
uggagauggc aguuuccuua guaac 25

<210> 107
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 107
uuggagaugg caguuuccuu aguaa 25

<210> 108
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 108
uuuggagaug gcaguuuccu uagua 25

<210> 109
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 109
aguuuggaga uggcaguuuc cuuag 25

<210> 110
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 110
uaguuuggag auggcaguuu ccuua 25

<210> 111
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 111
cuaguuugga gauggcaguu uccuu 25

<210> 112
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 112

ucuaguuugg agauggcagu uuccu 25

<210> 113
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 113
uucuaguuug gagauggcag uuucc 25

<210> 114
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 114
cauuucuagu uuggagaugg caguu 25

<210> 115
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 115
gcauuucuag uuuggagaug gcagu 25

<210> 116
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 116
auggcauuuc uaguuuggag auggc 25

<210> 117
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 117
gaagauggca uuucuaguuu ggaga 25

<210> 118
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 118
aggaagaugg cauuucuagu uugga 25

<210> 119
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 119
aaggaagaug gcauuucuag uuugg 25

<210> 120
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 120
caaggaagau ggcauuucua guuug 25

<210> 121
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 121
caucaaggaa gauggcauuu cuagu 25

<210> 122
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 122
acaucaagga agauggcauu ucuag 25

<210> 123

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 123
aacaucaagg aagauggcau uucua 25

<210> 124
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 124
caacaucaag gaagauggca uuucu 25

<210> 125
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 125
cuccaacauc aaggaagaug gcauu 25

<210> 126
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 126
accuccaaca ucaaggaaga uggca 25

<210> 127
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 127
guaccuccaa caucaaggaa gaugg 25

<210> 128
<211> 25
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 128
agguaccucc aacaucaagg aagau 25

<210> 129
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 129
agagcaggua ccuccaacau caagg 25

<210> 130
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 130
cagagcaggu accuccaaca ucaag 25

<210> 131
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 131
cugccagagc agguaccucc aacau 25

<210> 132
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 132
ucugccagag cagguaccuc caaca 25

<210> 133
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 133
aucugccaga gcagguaccu ccaac 25

<210> 134
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 134
aaucugccag agcagguacc uccaa 25

<210> 135
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 135
aaaucugcca gagcagguac cucca 25

<210> 136
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 136
gaaaucugcc agagcaggua ccucc 25

<210> 137
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 137
ugaaaucugc cagagcaggu accuc 25

<210> 138
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 138
uugaaaucug ccagagcagg uaccu 25

<210> 139
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 139
cccgguugaa aucugccaga gcagg 25

<210> 140
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 140
ccaagcccgg uugaaaucug ccaga 25

<210> 141
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 141
uccaagcccg guugaaaucu gccag 25

<210> 142
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 142
guccaagccc gguugaaauc ugcca 25

<210> 143
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 143
ucuguccaag cccgguugaa aucug 25

<210> 144
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 144
uucuguccaa gcccgguuga aaucu 25

<210> 145
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 145
guucugucca agcccgguug aaauc 25

<210> 146
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 146
aguucugucc aagcccgguu gaaau 25

<210> 147
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 147
aaguucuguc caagcccggu ugaaa 25

<210> 148
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 148
uaaguucugu ccaagcccgg uugaa 25

<210> 149
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 149
guaaguucug uccaagcccg guuga 25

<210> 150
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 150
gguaaguucu guccaagccc gguug 25

<210> 151
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 151
cgguaaguuc uguccaagcc cgguu 25

<210> 152
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 152
ucgguaaguu cuguccaagc ccggu 25

<210> 153
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 153
gucgguaagu ucuguccaag cccgg 25

<210> 154
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 154
agucgguaag uucuguccaa gcccg 25

<210> 155
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 155
cagucgguaa guucugucca agccc 25

<210> 156
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 156
aaagccaguc gguaaguucu gucca 25

<210> 157
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 157
gaaagccagu cgguaaguuc ugucc 25

<210> 158
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 158
gucacccacc aucacccucu gugau 25

<210> 159
<211> 25

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 159
ggucacccac caucacccuc uguga 25

<210> 160
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 160
aaggucaccc accaucaccc ucugu 25

<210> 161
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 161
caaggucacc caccaucacc cucug 25

<210> 162
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 162
ucaaggucac ccaccaucac ccucu 25

<210> 163
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 163
cucaagguca cccaccauca cccuc 25

<210> 164
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 164
cuugaucaag cagagaaagc caguc 25

<210> 165
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 165
auaacuugau caagcagaga aagcc 25

<210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 166
aguaacaguc ugaguaggag 20

<210> 167
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 167
gaguaacagu cugaguagga 20

<210> 168
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 168
agaguaacag ucugaguagg 20

<210> 169
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 169
cagaguaaca gucugaguag 20

<210> 170
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 170
gucaccagag uaacagucug 20

<210> 171
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 171
ugucaccaga guaacagucu 20

<210> 172
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 172
gugucaccag aguaacaguc 20

<210> 173
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 173
ugugucacca gaguaacagu 20

<210> 174
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 174
uugugucacc agaguaacag 20

<210> 175
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 175
gguuguguca ccagaguaac 20

<210> 176
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 176
agguuguguc accagaguaa 20

<210> 177
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 177
cagguugugu caccagagua 20

<210> 178
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 178
acagguugug ucaccagagu 20

<210> 179
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 179

cacagguugu gucaccagag 20

<210> 180
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 180
ccacagguug ugucaccaga 20

<210> 181
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 181
accacagguu gugucaccag 20

<210> 182
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 182
aaccacaggu ugugucacca 20

<210> 183
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 183
uaaccacagg uugugucacc 20

<210> 184
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 184
guaaccacag guugugucac 20

<210> 185
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 185
aguaaccaca gguuguguca 20

<210> 186
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 186
cuuaguaacc acagguugug 20

<210> 187
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 187
ccuuaguaac cacagguugu 20

<210> 188
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 188
uccuuaguaa ccacagguug 20

<210> 189
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 189
uuccuuagua accacagguu 20

<210> 190

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 190
uuuccuuagu aaccacaggu 20

<210> 191
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 191
guuuccuuag uaaccacagg 20

<210> 192
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 192
aguuuccuua guaaccacag 20

<210> 193
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 193
gcaguuuccu uaguaaccac 20

<210> 194
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 194
ggcaguuucc uuaguaacca 20

<210> 195
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 195
uggcaguuuc cuuaguaacc 20

<210> 196
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 196
auggcaguuu ccuuaguaac 20

<210> 197
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 197
gauggcaguu uccuuaguaa 20

<210> 198
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 198
agauggcagu uuccuuagua 20

<210> 199
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 199
ggagauggca guuuccuuag 20

<210> 200
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 200
uggagauggc aguuuccuua 20

<210> 201
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 201
uuggagaugg caguuuccuu 20

<210> 202
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 202
uuuggagaug gcaguuuccu 20

<210> 203
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 203
guuuggagau ggcaguuucc 20

<210> 204
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 204
cuaguuugga gauggcaguu 20

<210> 205
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 205
ucuaguuugg agauggcagu 20

<210> 206
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 206
auuucuaguu uggagauggc 20

<210> 207
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 207
uggcauuucu aguuuggaga 20

<210> 208
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 208
gauggcauuu cuaguuugga 20

<210> 209
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 209
agauggcauu ucuaguuugg 20

<210> 210
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 210
aagauggcau uucuaguuug 20

<210> 211
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 211
aggaagaugg cauuucuagu 20

<210> 212
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 212
aaggaagaug gcauuucuag 20

<210> 213
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 213
caaggaagau ggcauuucua 20

<210> 214
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 214
acaucaagga agauggcauu 20

<210> 215
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 215
caacaucaag gaagauggca 20

<210> 216
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 216
uccaacauca aggaagaugg 20

<210> 217
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 217
ccuccaacau caaggaagau 20

<210> 218
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 218
agguaccucc aacaucaagg 20

<210> 219
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 219
cagguaccuc caacaucaag 20

<210> 220
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 220
agagcaggua ccuccaacau 20

<210> 221
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 221
cagagcaggu accuccaaca 20

<210> 222
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 222
ccagagcagg uaccuccaac 20

<210> 223
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 223
gccagagcag guaccuccaa 20

<210> 224
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 224
ugccagagca gguaccucca 20

<210> 225
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 225
cugccagagc agguaccucc 20

<210> 226
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 226
ucugccagag cagguaccuc 20

<210> 227
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 227
aucugccaga gcagguaccu 20

<210> 228
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 228
uugaaaucug ccagagcagg 20

<210> 229
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 229
cccgguugaa aucugccaga 20

<210> 230
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 230
gcccgguuga aaucugccag 20

<210> 231
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 231
agcccgguug aaaucugcca 20

<210> 232
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 232
ccaagcccgg uugaaaucug 20

<210> 233
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 233
uccaagcccg guugaaaucu 20

<210> 234
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 234
guccaagccc gguugaaauc 20

<210> 235
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 235
uguccaagcc cgguugaaau 20

<210> 236
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 236
cuguccaagc ccgguugaaa 20

<210> 237
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 237
ucuguccaag cccgguugaa 20

<210> 238
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 238
uucuguccaa gcccgguuga 20

<210> 239
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 239
guucugucca agcccgguug 20

<210> 240
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 240
aguucugucc aagcccgguu 20

<210> 241
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 241
aaguucuguc caagcccggu 20

<210> 242
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 242
uaaguucugu ccaagcccgg 20

<210> 243
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 243
guaaguucug uccaagcccg 20

<210> 244
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 244
gguaaguucu guccaagccc 20

<210> 245
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 245
cagucgguaa guucugucca 20

<210> 246
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 246

ccagucggua aguucugucc 20

<210> 247
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 247
ccaccaucac ccucugugau 20

<210> 248
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 248
cccaccauca cccucuguga 20

<210> 249
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 249
cacccaccau cacccucugu 20

<210> 250
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 250
ucacccacca ucacccucug 20

<210> 251
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 251
gucacccacc aucacccucu 20

<210> 252
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 252
ggucacccac caucacccuc 20

<210> 253
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 253
ucaagcagag aaagccaguc 20

<210> 254
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 254
uugaucaagc agagaaagcc 20

<210> 255
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 255
caaagaagau ggcauuucua guuug 25

<210> 256
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 256
gcaaagaaga uggcauuucu 20

<210> 257

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 257
ggccaaaccu cggcuuaccu gaaau 25

<210> 258
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 258
ucaaggaaga tggcauuucu 20

<210> 259
<211> 30
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 259
gccaacuggg agcuggagcg caccaaccag 30

<210> 260
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 260
ccuucccuga agguuccucc 20

<210> 261
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 261
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 262
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 262
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 263
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 263
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 264
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 264
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 265
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 265
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 266
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 266
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 267

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 267
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 268
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 268
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 269
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 269
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 270
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 270
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 271
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 271
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 272
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 272
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 273
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 273
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 274
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 274
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 275
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 275
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 276
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 276
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 277
tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 278
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 278
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 279
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 279
tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 280
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 280
tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 281
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 281
tcaaggaaga uggcatttct 20

<210> 282
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 282
ucaaggaaga tggcatuucu 20

<210> 283
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 283
tcaaggaaga tggcautucu 20

<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 284
ucaaggaaga uggcatutcu 20

<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 285
tcaaggaaga tggcauutcu 20

<210> 286
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 286
tcaaggaaga uggcauttcu 20

<210> 287
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 287
tcaaggaaga tggcatttcu 20

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 288
tcaaggaaga tggcauttcu 20

<210> 289
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 289
ucaaggaaga uggcatttcu 20

<210> 290

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 290
tcaaggaaga tggcatttcu 20

<210> 291
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 291
tcaaggaaga uggcatttct 20

<210> 292
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 292
ucaaggaaga tggcatuucu 20

<210> 293
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 293
tcaaggaaga tggcautucu 20

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 294
ucaaggaaga uggcatutcu 20

<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 295
tcaaggaaga tggcauutcu 20

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 296
tcaaggaaga uggcauttcu 20

<210> 297
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 297
tcaaggaaga tggcatttcu 20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 298
tcaaggaaga tggcauttcu 20

<210> 299
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 299
ucaaggaaga uggcatttcu 20

<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 300
tcaaggaaga tggcatttcu 20

<210> 301
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 301
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 302
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 302
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 303
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 303
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 304
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 304
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 305
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 305
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 306
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 306
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 307
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 307
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 308
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 308
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 309
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 309
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 310
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 310
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 311
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 311
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 312
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 312
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 313
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 313
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 314
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 314
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 315
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 315
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 316
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 316
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 317
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 317
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 318
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 318
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 319
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 319
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 320
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 320
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 321
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 321
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 322
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 322

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 323
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 323
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 324
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 324
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 325
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 325
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 326
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 326
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 327
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 327
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 328
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 328
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 329
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 329
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 330
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 330
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 331
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 331
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 332
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 332
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 333

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 333
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 334
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 334
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 335
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 335
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 336
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 336
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 337
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 337
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 338
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 338
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 339
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 339
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 340
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 340
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 341
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 341
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 342
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 342
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 343
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 343
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 344
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 344
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 345
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 345
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 346
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 346
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 347
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 347
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 348
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 348
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 349
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 349
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 350
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 350
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 351
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 351
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 352
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 352
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 353
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 353
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 354
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 354
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 355
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 355
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 356
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 356
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 357
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 357
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 358
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 358
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 359
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 359
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 360
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 360
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 361
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 361
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 362
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 362
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 363
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 363
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 364
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 364
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 365
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 365
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 366
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 366
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 367
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 367
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 368
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 368
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 369
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 369
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 370
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 370
ggccaaacct cggcttacct 20

<210> 371
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 371
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 372
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 372
ggccaaacct cggcttacct 20

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 373
ggccaaacct cggcttacct 20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 374
ggccaaaccu cggcttacct 20

<210> 375
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 375
ggccaaacct cggcttaccu 20

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 376
ggccaaaccu cggctuaccu 20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 377
ggccaaacct cggcutaccu 20

<210> 378
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 378
ggccaaacct cggctuaccu 20

<210> 379
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 379
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 380
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 380
ggccaaacct cggcutaccu 20

<210> 381
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 381
ggccaaacct cggctuaccu 20

<210> 382
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 382
ggccaaaccu cggcttaccu 20

<210> 383
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 383
ggccaaaccu cggcutaccu 20

<210> 384
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 384
ggccaaaccu cggcttacct 20

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 385
ggccaaacct cggcttaccu 20

<210> 386
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 386
ggccaaaccu cggctuaccu 20

<210> 387
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 387
ggccaaacct cggcutaccu 20

<210> 388
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 388
ggccaaacct cggctuaccu 20

<210> 389
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 389
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 390
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 390
ggccaaacct cggcutaccu 20

<210> 391
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 391
ggccaaacct cggctuaccu 20

<210> 392
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 392
ggccaaaccu cggcttaccu 20

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> DNA/RNA組合分子之說明：合成寡核苷酸

<400> 393
ggccaaaccu cggcutaccu 20

<210> 394
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 394
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 395
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 395
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 396
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 396
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 397
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 397
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 398
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 398
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 399
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 399
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 400
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 400
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 401
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 401
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 402
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 402
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 403
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 403
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 404
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 404
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 405
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 405
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 406
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 406
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 407
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 407
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 408
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 408
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 409
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 409
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 410
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 410
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 411
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 411
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 412
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 412
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 413
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 413
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 414
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 414
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 415
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 415
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 416
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 416
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 417
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 417
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 418
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 418
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 419
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 419
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 420
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 420
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 421
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 421
ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 422
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 422
agaaaugcca ucuuccuuga 20

<210> 423
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 423
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 424
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 424
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 425
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 425
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 426
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 426
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 427
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 427
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 428
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 428
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 429
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 429
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 430
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 430
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 431
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 431
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 432
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 432
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 433
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 433
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 434
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 434
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 435
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 435

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 436
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 436
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 437
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 437
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 438
<211> 30
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 438
cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag 30

<210> 439
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 439
accagaguaa cagucugagu aggag 25

<210> 440
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 440
caccagagua acagucugag uagga 25

<210> 441
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 441
ucaccagagu aacagucuga guagg 25

<210> 442
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 442
gucaccagag uaacagucug aguag 25

<210> 443
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 443
guugugucac cagaguaaca gucug 25

<210> 444
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 444
gguuguguca ccagaguaac agucu 25

<210> 445
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 445
agguuguguc accagaguaa caguc 25

<210> 446

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 446
cagguugugu caccagagua acagu 25

<210> 447
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 447
acagguugug ucaccagagu aacag 25

<210> 448
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 448
ccacagguug ugucaccaga guaac 25

<210> 449
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 449
accacagguu gugucaccag aguaa 25

<210> 450
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 450
aaccacaggu ugugucacca gagua 25

<210> 451
<211> 25
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 451
uaaccacagg uugugucacc agagu 25

<210> 452
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 452
guaaccacag guugugucac cagag 25

<210> 453
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 453
aguaaccaca gguuguguca ccaga 25

<210> 454
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 454
uaguaaccac agguuguguc accag 25

<210> 455
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 455
uuaguaacca cagguugugu cacca 25

<210> 456
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 456
cuuaguaacc acagguugug ucacc 25

<210> 457
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 457
ccuuaguaac cacagguugu gucac 25

<210> 458
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 458
uccuuaguaa ccacagguug uguca 25

<210> 459
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 459
guuuccuuag uaaccacagg uugug 25

<210> 460
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 460
aguuuccuua guaaccacag guugu 25

<210> 461
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 461
caguuuccuu aguaaccaca gguug 25

<210> 462
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 462
gcaguuuccu uaguaaccac agguu 25

<210> 463
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 463
ggcaguuucc uuaguaacca caggu 25

<210> 464
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 464
uggcaguuuc cuuaguaacc acagg 25

<210> 465
<211> 25
<212> RNA
<213>人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 465
auggcaguuu ccuuaguaac cacag 25

<210> 466
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 466
agauggcagu uuccuuagua accac 25

<210> 467
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 467
gagauggcag uuuccuuagu aacca 25

<210> 468
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 468
ggagauggca guuuccuuag uaacc 25

<210> 469
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 469
uggagauggc aguuuccuua guaac 25

<210> 470
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 470
uuggagaugg caguuuccuu aguaa 25

<210> 471
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 471
uuuggagaug gcaguuuccu uagua 25

<210> 472
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 472
aguuuggaga uggcaguuuc cuuag 25

<210> 473
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 473
uaguuuggag auggcaguuu ccuua 25

<210> 474
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 474
cuaguuugga gauggcaguu uccuu 25

<210> 475
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 475
ucuaguuugg agauggcagu uuccu 25

<210> 476
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 476
uucuaguuug gagauggcag uuucc 25

<210> 477
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 477
cauuucuagu uuggagaugg caguu 25

<210> 478
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 478
gcauuucuag uuuggagaug gcagu 25

<210> 479
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 479
auggcauuuc uaguuuggag auggc 25

<210> 480
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 480
gaagauggca uuucuaguuu ggaga 25

<210> 481
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 481
aggaagaugg cauuucuagu uugga 25

<210> 482
<211> 25

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 482
aaggaagaug gcauuucuag uuugg 25

<210> 483
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 483
caaggaagau ggcauuucua guuug 25

<210> 484
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 484
caucaaggaa gauggcauuu cuagu 25

<210> 485
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 485
acaucaagga agauggcauu ucuag 25

<210> 486
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 486
aacaucaagg aagauggcau uucua 25

<210> 487
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 487
caacaucaag gaagauggca uuucu 25

<210> 488
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 488
cuccaacauc aaggaagaug gcauu 25

<210> 489
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 489
accuccaaca ucaaggaaga uggca 25

<210> 490
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 490
guaccuccaa caucaaggaa gaugg 25

<210> 491
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 491
agguaccucc aacaucaagg aagau 25

<210> 492
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 492
agagcaggua ccuccaacau caagg 25

<210> 493
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 493
cagagcaggu accuccaaca ucaag 25

<210> 494
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 494
cugccagagc agguaccucc aacau 25

<210> 495
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 495
ucugccagag cagguaccuc caaca 25

<210> 496
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 496
aucugccaga gcagguaccu ccaac 25

<210> 497
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 497
aaucugccag agcagguacc uccaa 25

<210> 498
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 498
aaaucugcca gagcagguac cucca 25

<210> 499
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 499
gaaaucugcc agagcaggua ccucc 25

<210> 500
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 500
ugaaaucugc cagagcaggu accuc 25

<210> 501
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 501
uugaaaucug ccagagcagg uaccu 25

<210> 502
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 502

cccgguugaa aucugccaga gcagg 25

<210> 503
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 503
ccaagcccgg uugaaaucug ccaga 25

<210> 504
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 504
uccaagcccg guugaaaucu gccag 25

<210> 505
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 505
guccaagccc gguugaaauc ugcca 25

<210> 506
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 506
ucuguccaag cccgguugaa aucug 25

<210> 507
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 507
uucuguccaa gcccgguuga aaucu 25

<210> 508
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 508
guucugucca agcccgguug aaauc 25

<210> 509
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 509
aguucugucc aagcccgguu gaaau 25

<210> 510
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 510
aaguucuguc caagcccggu ugaaa 25

<210> 511
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 511
uaaguucugu ccaagcccgg uugaa 25

<210> 512
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 512
guaaguucug uccaagcccg guuga 25

<210> 513

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 513
gguaaguucu guccaagccc gguug 25

<210> 514
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 514
cgguaaguuc uguccaagcc cgguu 25

<210> 515
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 515
ucgguaaguu cuguccaagc ccggu 25

<210> 516
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 516
gucgguaagu ucuguccaag cccgg 25

<210> 517
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 517
agucgguaag uucuguccaa gcccg 25

<210> 518
<211> 25
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 518
cagucgguaa guucugucca agccc 25

<210> 519
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 519
aaagccaguc gguaaguucu gucca 25

<210> 520
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 520
gaaagccagu cgguaaguuc ugucc 25

<210> 521
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 521
gucacccacc aucacccucu gugau 25

<210> 522
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 522
ggucacccac caucacccuc uguga 25

<210> 523
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 523
aaggucaccc accaucaccc ucugu 25

<210> 524
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 524
caaggucacc caccaucacc cucug 25

<210> 525
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 525
ucaaggucac ccaccaucac ccucu 25

<210> 526
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 526
cucaagguca cccaccauca cccuc 25

<210> 527
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 527
cuugaucaag cagagaaagc caguc 25

<210> 528
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 528
auaacuugau caagcagaga aagcc 25

<210> 529
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 529
aguaacaguc ugaguaggag 20

<210> 530
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 530
gaguaacagu cugaguagga 20

<210> 531
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 531
agaguaacag ucugaguagg 20

<210> 532
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 532
cagaguaaca gucugaguag 20

<210> 533
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 533
gucaccagag uaacagucug 20

<210> 534
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 534
ugucaccaga guaacagucu 20

<210> 535
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 535
gugucaccag aguaacaguc 20

<210> 536
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 536
ugugucacca gaguaacagu 20

<210> 537
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 537
uugugucacc agaguaacag 20

<210> 538
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 538
gguuguguca ccagaguaac 20

<210> 539
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 539
agguuguguc accagaguaa 20

<210> 540
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 540
cagguugugu caccagagua 20

<210> 541
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 541
acagguugug ucaccagagu 20

<210> 542
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 542
cacagguugu gucaccagag 20

<210> 543
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 543
ccacagguug ugucaccaga 20

<210> 544
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 544
accacagguu gugucaccag 20

<210> 545
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 545
aaccacaggu ugugucacca 20

<210> 546
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 546
uaaccacagg uugugucacc 20

<210> 547
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 547
guaaccacag guugugucac 20

<210> 548
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 548
aguaaccaca gguuguguca 20

<210> 549
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 549
cuuaguaacc acagguugug 20

<210> 550
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 550
ccuuaguaac cacagguugu 20

<210> 551
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 551
uccuuaguaa ccacagguug 20

<210> 552
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 552
uuccuuagua accacagguu 20

<210> 553
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 553
uuuccuuagu aaccacaggu 20

<210> 554
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 554
guuuccuuag uaaccacagg 20

<210> 555
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 555
aguuuccuua guaaccacag 20

<210> 556
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 556
gcaguuuccu uaguaaccac 20

<210> 557
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 557
ggcaguuucc uuaguaacca 20

<210> 558
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 558
uggcaguuuc cuuaguaacc 20

<210> 559
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 559
auggcaguuu ccuuaguaac 20

<210> 560
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 560
gauggcaguu uccuuaguaa 20

<210> 561
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 561
agauggcagu uuccuuagua 20

<210> 562
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 562
ggagauggca guuuccuuag 20

<210> 563
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 563
uggagauggc aguuuccuua 20

<210> 564
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 564
uuggagaugg caguuuccuu 20

<210> 565
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 565
uuuggagaug gcaguuuccu 20

<210> 566
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 566
guuuggagau ggcaguuucc 20

<210> 567
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 567
cuaguuugga gauggcaguu 20

<210> 568
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 568
ucuaguuugg agauggcagu 20

<210> 569
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 569

auuucuaguu uggagauggc 20

<210> 570
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 570
uggcauuucu aguuuggaga 20

<210> 571
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 571
gauggcauuu cuaguuugga 20

<210> 572
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 572
agauggcauu ucuaguuugg 20

<210> 573
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 573
aagauggcau uucuaguuug 20

<210> 574
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 574
aggaagaugg cauuucuagu 20

<210> 575
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 575
aaggaagaug gcauuucuag 20

<210> 576
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 576
caaggaagau ggcauuucua 20

<210> 577
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 577
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 578
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 578
acaucaagga agauggcauu 20

<210> 579
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 579
caacaucaag gaagauggca 20

<210> 580

<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 580
uccaacauca aggaagaugg 20

<210> 581
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 581
ccuccaacau caaggaagau 20

<210> 582
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 582
agguaccucc aacaucaagg 20

<210> 583
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 583
cagguaccuc caacaucaag 20

<210> 584
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 584
agagcaggua ccuccaacau 20

<210> 585
<211> 20
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 585
cagagcaggu accuccaaca 20

<210> 586
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 586
ccagagcagg uaccuccaac 20

<210> 587
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 587
gccagagcag guaccuccaa 20

<210> 588
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 588
ugccagagca gguaccucca 20

<210> 589
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 589
cugccagagc agguaccucc 20

<210> 590
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 590
ucugccagag cagguaccuc 20

<210> 591
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 591
aucugccaga gcagguaccu 20

<210> 592
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 592
uugaaaucug ccagagcagg 20

<210> 593
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 593
cccgguugaa aucugccaga 20

<210> 594
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 594
gcccgguuga aaucugccag 20

<210> 595
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 595
agcccgguug aaaucugcca 20

<210> 596
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 596
ccaagcccgg uugaaaucug 20

<210> 597
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 597
uccaagcccg guugaaaucu 20

<210> 598
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 598
guccaagccc gguugaaauc 20

<210> 599
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 599
uguccaagcc cgguugaaau 20

<210> 600
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 600
cuguccaagc ccgguugaaa 20

<210> 601
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 601
ucuguccaag cccgguugaa 20

<210> 602
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 602
uucuguccaa gcccgguuga 20

<210> 603
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 603
guucugucca agcccgguug 20

<210> 604
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 604
aguucugucc aagcccgguu 20

<210> 605
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 605
aaguucuguc caagcccggu 20

<210> 606
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 606
uaaguucugu ccaagcccgg 20

<210> 607
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 607
guaaguucug uccaagcccg 20

<210> 608
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 608
gguaaguucu guccaagccc 20

<210> 609
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 609
cagucgguaa guucugucca 20

<210> 610
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 610
ccagucggua aguucugucc 20

<210> 611
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 611
ccaccaucac ccucugugau 20

<210> 612
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 612
cccaccauca cccucuguga 20

<210> 613
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 613
cacccaccau cacccucugu 20

<210> 614
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 614
ucacccacca ucacccucug 20

<210> 615
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 615
gucacccacc aucacccucu 20

<210> 616
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 616
ggucacccac caucacccuc 20

<210> 617
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 617
ucaagcagag aaagccaguc 20

<210> 618
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 618
uugaucaagc agagaaagcc 20

<210> 619
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 619
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 620
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 620
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 621
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 621
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 622
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 622
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 623
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 623
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 624
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 624
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 625
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 625
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 626
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 626
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 627
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 627
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 628
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 628
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 629
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 629
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 630
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 630
ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 631
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

201722439 申請案號： 105132669 申請日： 105/10/07
IPC分類： A61K 31/712 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

201722439

【發明摘要】

【中文發明名稱】

寡核苷酸組合物及其方法

【英文發明名稱】

OLIGONUCLEOTIDE COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

【中文】

本發明尤其關於經設計之寡核苷酸、其組合物及方法。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供改變的轉錄物剪接。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有低毒性。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物提供改良的蛋白質結合概況(profiles)。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有改良的傳遞。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸組合物具有改良的吸收。在一些實施例中，本發明提供使用所提供之寡核苷酸組合物來治療疾病的方法。

【英文】

Among other things, the present disclosure relates to designed oligonucleotides, compositions, and methods thereof. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions provide altered splicing of a transcript. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions have low toxicity. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions provide improved protein binding profiles. In some embodiments, provided oligonucleotide compositions have improved delivery. In some embodiments, provided oligonucleotide

compositions have improved uptake. In some embodiments, the present disclosure provides methods for treatment of diseases using provided oligonucleotide compositions.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種寡核苷酸組合物，其包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，

該組合物為對掌性受控的，相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物富含該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中：

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之轉錄物接觸時，相對於在選自由該組合物不存在、參考組合物存在及其組合組成之群的參考條件下觀察到的剪接，該轉錄物之剪接改變。

【第2項】

如請求項1之組合物，其中該參考條件為該組合物不存在，且該主鏈對掌性中心模式包含至少二個獨立地選自*Rp*及*Sp*之對掌性受控中心。

【第3項】

如請求項2之組合物，其中該主鏈鍵聯模式包含一或多個選自磷酸二酯、硫代磷酸酯及二硫代磷酸酯鍵聯的主鏈鍵聯。

【第4項】

如請求項3之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸各進一步包含一或多個糖修飾。

【第5項】

如請求項4之組合物，其中該等糖修飾包含一或多種選自以下之修飾：2'-O-甲基、2'-MOE、2'-F、N-嗎啉基(morpholino)及雙環糖部分。

【第6項】

如請求項5之組合物，其中該等糖修飾包含一或多個2'-F糖部分。

【第7項】

如請求項6之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸各包含：

1) 包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含2'-F修飾之糖部分的核苷單元之5'端區，

2) 包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含2'-F修飾之糖部分的核苷單元之3'端區；及

3) 介於該5'端區與該3'區之間的包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含磷酸二酯鍵聯之核苷酸單元的中間區。

【第8項】

如請求項7之組合物，其中該5'端區包含1個或多個不包含2'-F修飾之糖部分的核苷單元；該3'端區包含1個或多個不包含2'-F修飾之糖部分的核苷單元；及/或該中間區包含1個或多個不包含磷酸二酯鍵聯的核苷酸單元。

【第9項】

如請求項7之組合物，其中該1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含該5'端之經2'-F修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷單元中之第一個為該寡核苷酸5'端之第一、第二、第三、第四或第五個核苷單元，且該1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含該3'端之

經2'-F修飾之糖部分及經修飾之核苷酸間鍵聯的核苷單元中之最後一個為該寡核苷酸之最後一個、倒數第二、倒數第三、倒數第四或倒數第五個核苷單元。

【第10項】

如請求項9之組合物，其中該5'端區包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元，且該3'端區包含2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元。

【第11項】

如請求項10之組合物，其中各核苷酸單元包含該2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個包含該5'端或該3'端區之經2'-F修飾之糖部分的連續核苷單元之核苷單元，且核苷酸間鍵聯包含經修飾之核苷酸間鍵聯，且該中間區包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個核苷酸單元，其各獨立地包含磷酸二酯鍵聯及經2'-OR^1修飾之糖部分，其中R^1為視情況經取代之C_{1-6}烷基。

【第12項】

如請求項2之組合物，其中該鹼基序列包含與肌縮蛋白(dystrophin)基因或其互補體之20個鹼基長的部分具有不超過5個錯配的序列，該長度為不超過50個鹼基，該主鏈對掌性中心模式包含至少三個獨立地*Rp*或*Sp*之對掌性受控中心，且該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸能夠介導該肌縮蛋白基因之外顯子的跳過(skipping)。

【第13項】

如請求項12之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸能夠介

導該肌縮蛋白基因之外顯子51之跳過。

【第14項】

如請求項4之組合物，其中該鹼基序列包含與UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之序列具有不超過5個錯配之序列。

【第15項】

如請求項4之組合物，其中該鹼基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列。

【第16項】

如請求項4之組合物，其中該鹼基序列係由UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU之鹼基序列組成。

【第17項】

如請求項1之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為：

WV-2530：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-2531：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3152：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SmUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3472：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU

*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3473：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3507：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3508：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3509：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3510：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3511：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3512：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU；

WV-3513：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmAfU*Sf
U*SfU*SfC*SfU；

WV-3514：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU
*SfU*SfC*SfU；

WV-3515：

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfAfU*Sf
U*SfU*SfC*SfU；

WV-3545：

Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGm
GfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU；或

WV-3546：

Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGm
GfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU，

其中：

f為2'-F修飾；

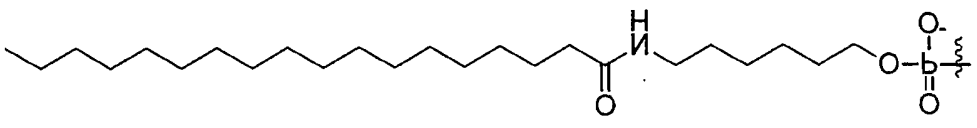
m為2'-OME-；

*為硫代磷酸酯；

*S為呈*Sp*構形之硫代磷酸酯；

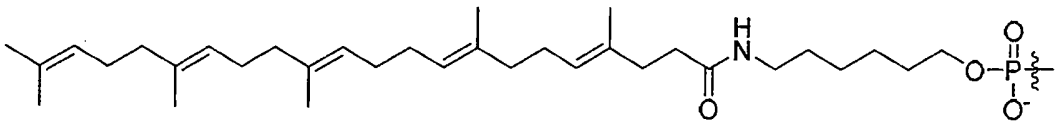
*R為呈*Sp*構形之硫代磷酸酯；

Mod015L0001為



，連接至寡核苷酸鏈之5'端-O-；且

Mod020L0001為



，連接至寡核苷酸鏈之5'端-O-。

【第18項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-2530之寡核苷酸。

【第19項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-2531之寡核苷酸。

【第20項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3152之寡核苷酸。

【第21項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3472之寡核苷酸。

【第22項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3473之寡核苷酸。

【第23項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3507之寡核苷酸。

【第24項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-

3508之寡核苷酸。

【第25項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3509之寡核苷酸。

【第26項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3510之寡核苷酸。

【第27項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3511之寡核苷酸。

【第28項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3512之寡核苷酸。

【第29項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3513之寡核苷酸。

【第30項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3514之寡核苷酸。

【第31項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3515之寡核苷酸。

【第32項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3545之寡核苷酸。

【第33項】

如請求項17之組合物，其中該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸為WV-3546之寡核苷酸。

【第34項】

如請求項1至32中任一項之組合物，其中具有該特定寡核苷酸類型之鹼基序列的寡核苷酸之至少10%為該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

【第35項】

如請求項1至32中任一項之組合物，其中具有該特定寡核苷酸類型之鹼基序列、主鏈鍵聯模式及主鏈磷修飾模式的寡核苷酸之至少10%為該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸。

【第36項】

一種用於改變目標轉錄物之剪接的方法，其包含投與包含第一複數個由以下定義之特定寡核苷酸類型的寡核苷酸的寡核苷酸組合物：

1) 鹼基序列；

2) 主鏈鍵聯模式；

3) 主鏈對掌性中心模式；及

4) 主鏈磷修飾模式，該組合物為對掌性受控的，相對於具有相同鹼基序列之寡核苷酸的基本上外消旋製劑而言，該組合物富含該特定寡核苷酸類型之寡核苷酸，其中：

該寡核苷酸組合物之特徵在於，當其與轉錄物剪接系統中之目標轉錄物接觸時，相對於在選自由該組合物不存在、參考組合物存在及其組合

組成之群的參考條件下觀察到的剪接，該轉錄物之剪接改變。

【第37項】

如請求項36之方法，其中該目標轉錄物之剪接相對於該組合物不存在時改變。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該目標轉錄物為肌縮蛋白之前體mRNA (pre-mRNA)，且其中該改變為一或多個外顯子以相對於該組合物不存在時增加之程度跳過(skipped)。

【第39項】

如請求項38之方法，其中肌縮蛋白之外顯子51以相對於該組合物不存在時增加之程度跳過。

【第40項】

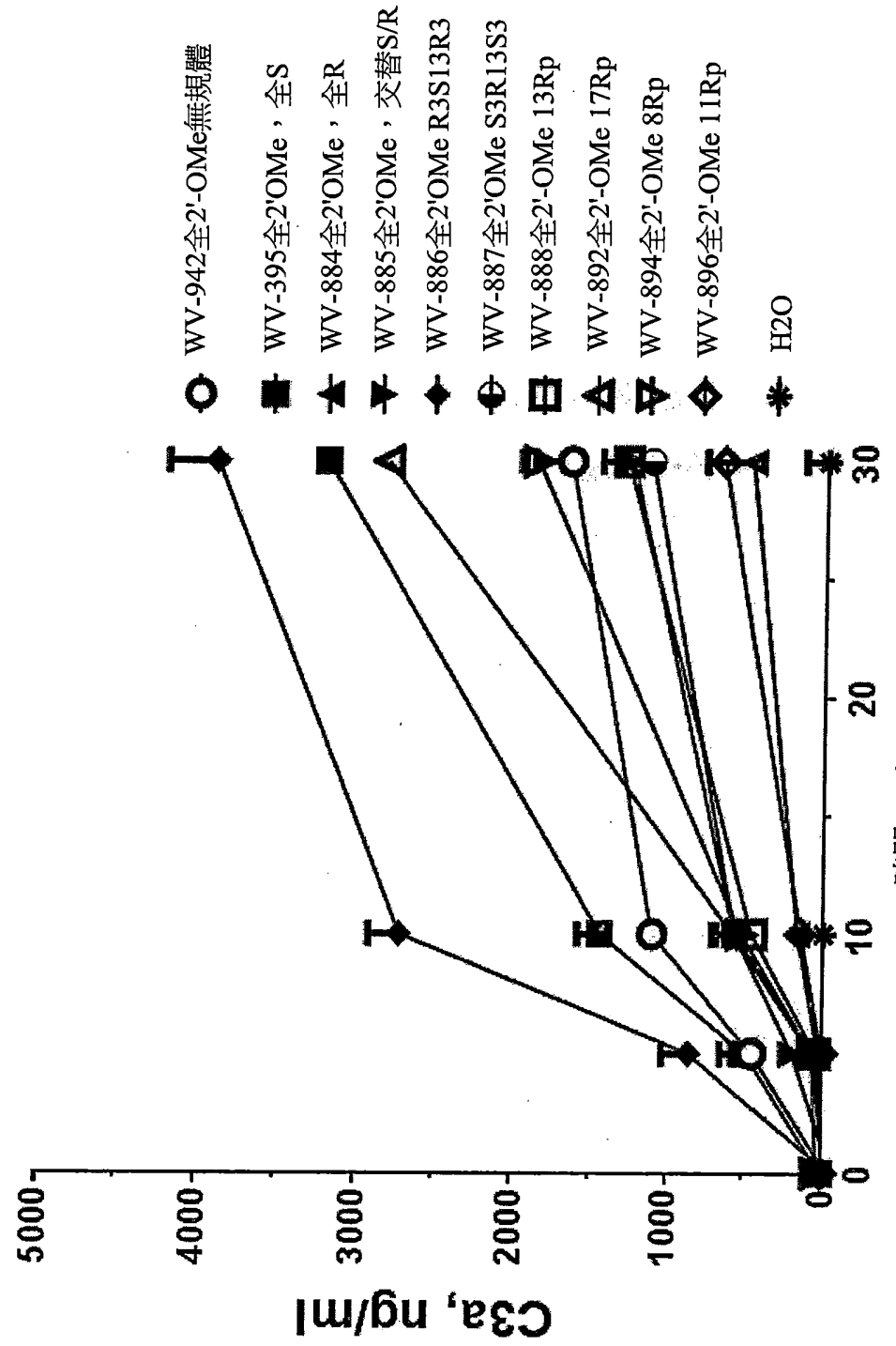
一種實施例1至1183中任一者之組合物、寡核苷酸、方法或化合物。

【第41項】

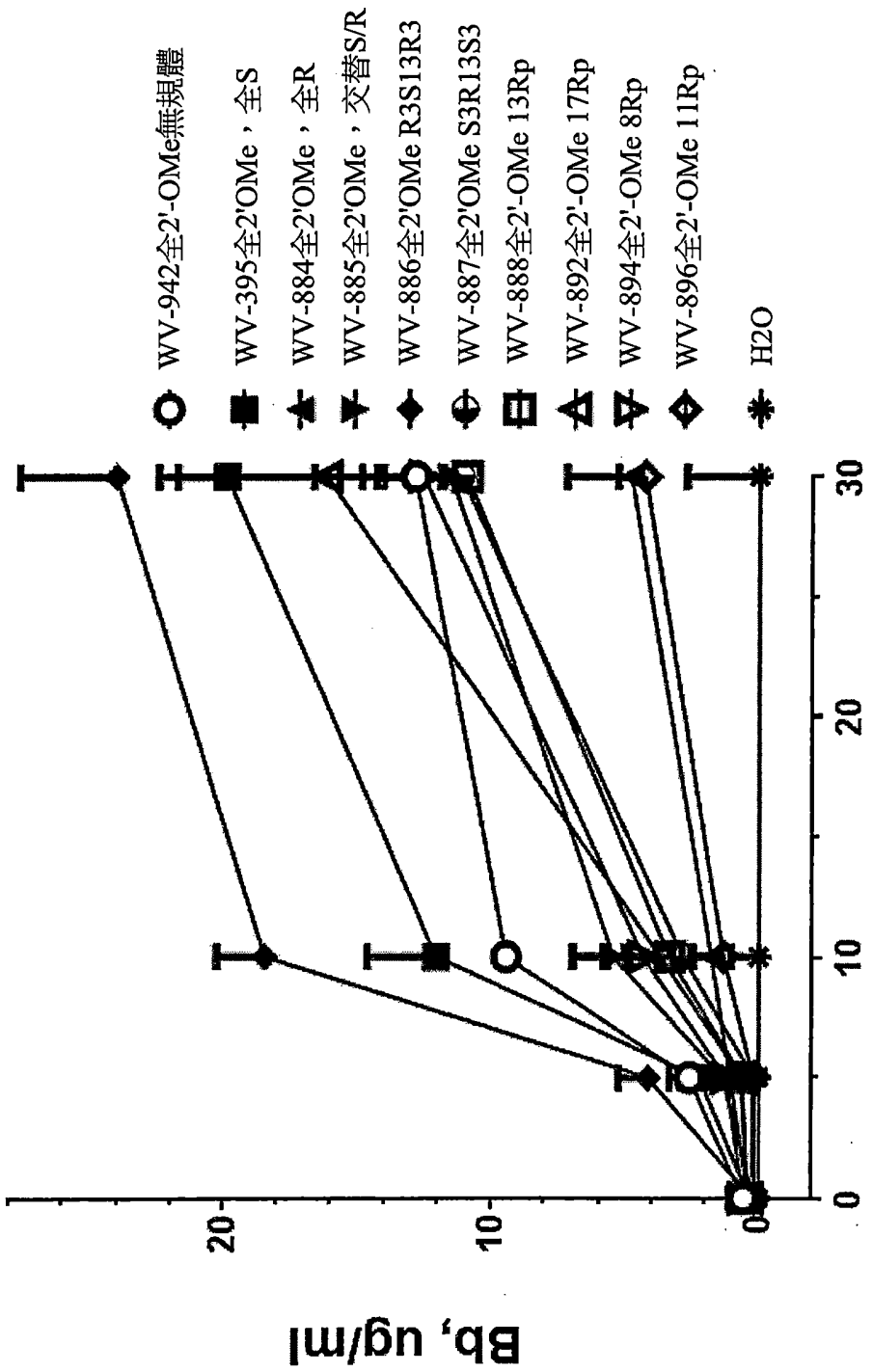
如請求項36之方法，其中該寡核苷酸組合物為如請求項1至35或40中任一項之組合物。

【第42項】

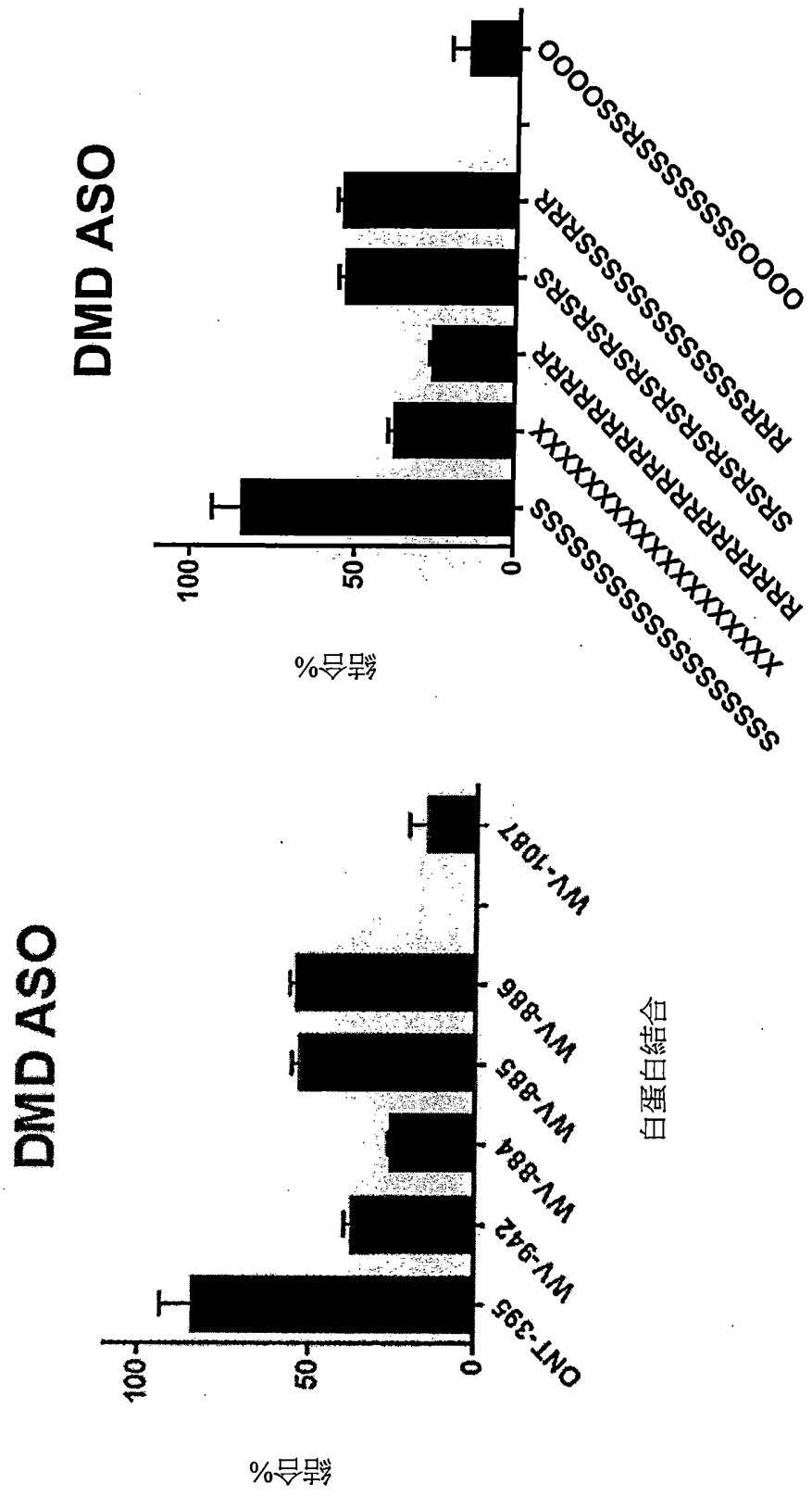
一種用於治療杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy)之方法，其包含向易患該病或已患該病之個體投與如請求項1至35或40中任一項之組合物。


C3a, ng/ml
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
時間，min
WV-942全2'-OMe無規體
WV-395全2'OMe，全S
WV-884全2'OMe，全R
WV-885全2'OMe，交替S/R
WV-886全2'OMe R3S13R3
WV-887全2'OMe S3R13S3
WV-888全2'-OMe 13Rp
WV-892全2'-OMe 17Rp
WV-894全2'-OMe 8Rp
WV-896全2'-OMe 11Rp
H2O

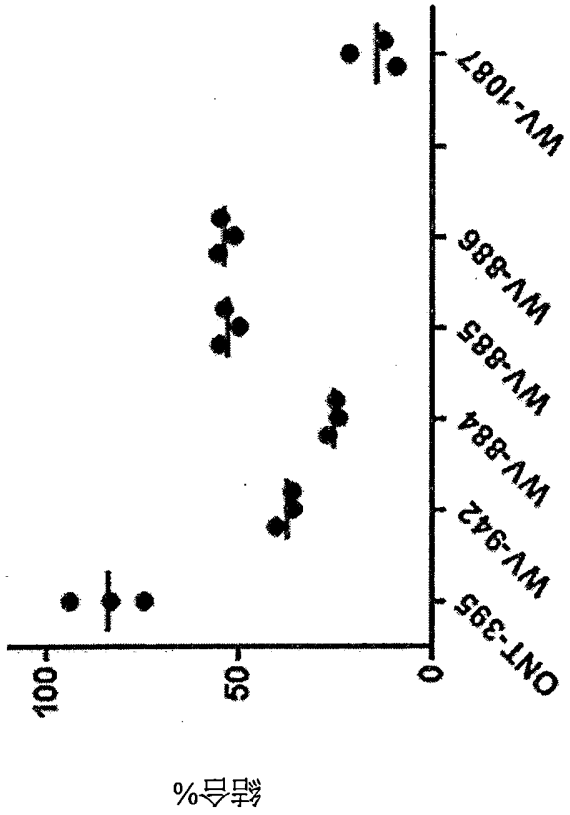
【圖4】


Bb, ug/ml
20
10
0
0
10
20
30
時間，min
WV-942全2'-OMe無規體
WV-395全2'OMe，全S
WV-884全2'OMe，全R
WV-885全2'OMe，交替S/R
WV-886全2'OMe R3S13R3
WV-887全2'OMe S3R13S3
WV-888全2'-OMe 13Rp
WV-892全2'-OMe 17Rp
WV-894全2'-OMe 8Rp
WV-896全2'-OMe 11Rp
H2O

【圖5】


DMD ASO
結合%
100
50
0
ONT-395
WV-942
WV-884
WV-885
WV-886
WV-1087
白蛋白結合
DMD ASO
結合%
100
50
0
SSSSSSSSSSSSSSSSSS
XXXXXXXXXXXXXXXXXX
RRRRRRRRRRRRRRRRRR
SRSRSRSRSRSRSRSRSR
RRRSSSSSSSSSSSSSSRRR
OOOOSSSSSSSSSSSSSSOOOO
白蛋白結合

【圖6】



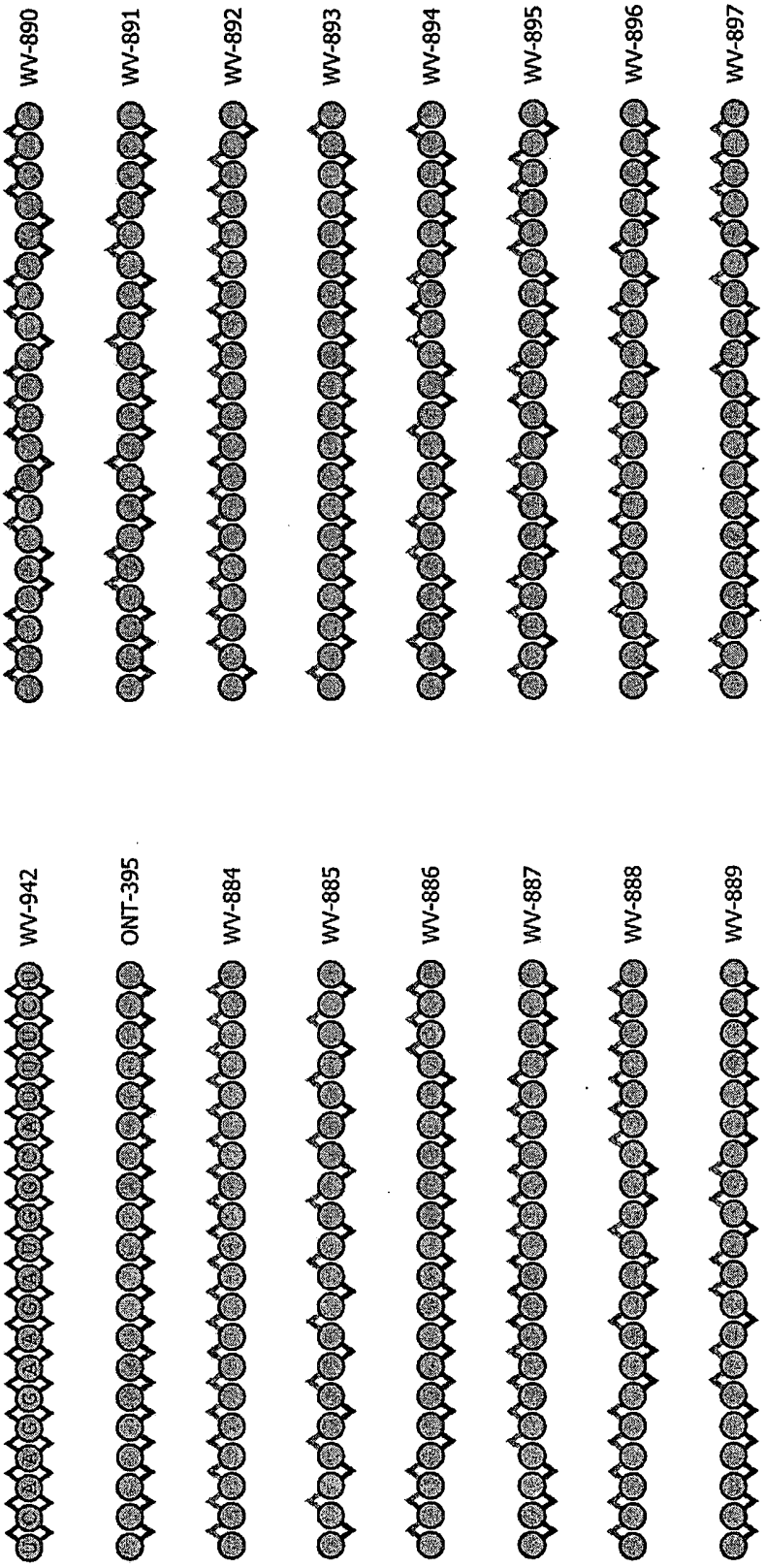
白蛋白結合

【圖6 (續)】

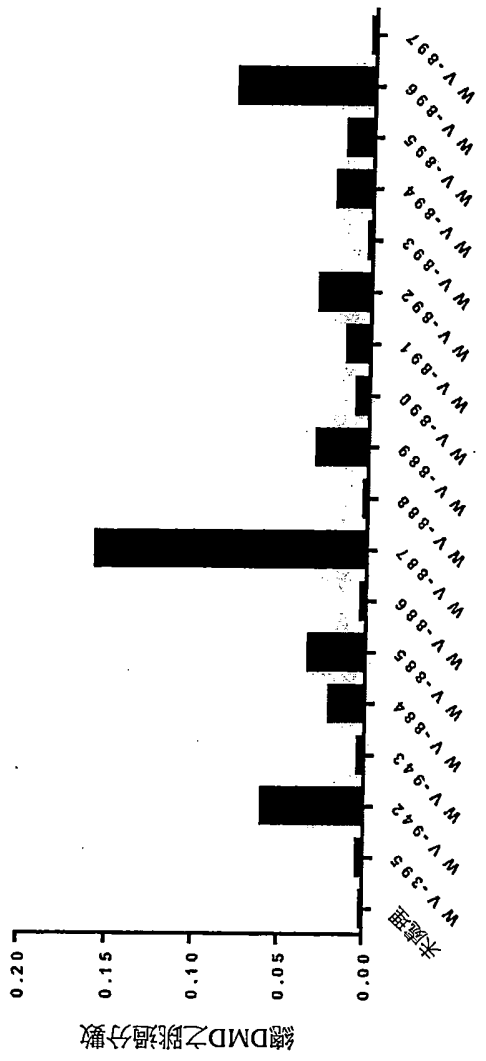
C200522DA.pdf

	WV395.02	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
	WV884.01	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
	WV885.01	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU
	WV886.01	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
	WV887.01	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
	WV888.02	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
	WV889.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
	WV890.01	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
	WV891.01	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*RmG*SmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
	WV892.01	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
	WV893.01	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
	WV894.01	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
	WV895.01	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
	WV896.01	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
	WV897.01	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU

【圖7A】

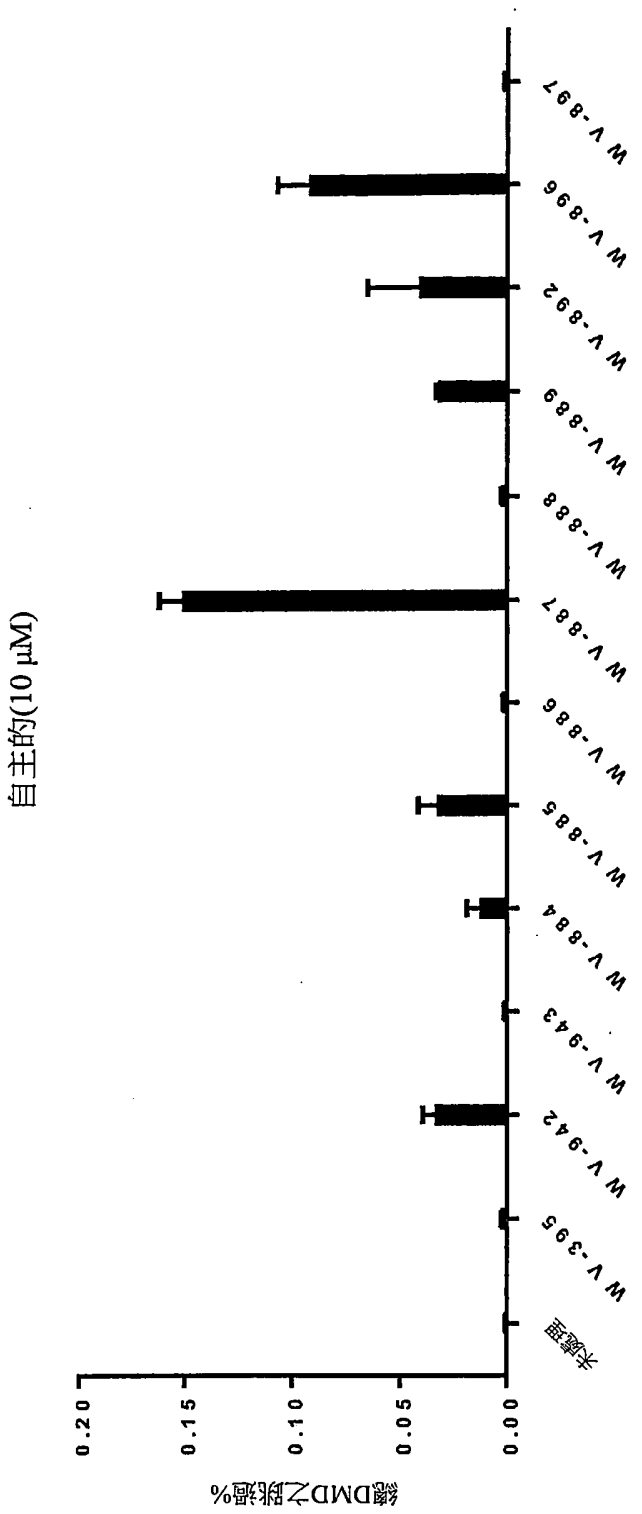

WV-942
ONT-395
WV-884
WV-885
WV-886
WV-887
WV-888
WV-889
WV-890
WV-891
WV-892
WV-893
WV-894
WV-895
WV-896
WV-897

【圖7B】


0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
總DMD之跳過分數
未處理
WV-395
WV-942
WV-943
WV-884
WV-885
WV-886
WV-887
WV-888
WV-889
WV-890
WV-891
WV-892
WV-893
WV-894
WV-895
WV-896
WV-897

【圖8A】

Taqman


自主的(10 μM)
總DMD之跳過%
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
未處理
WV-395
WV-942
WV-943
WV-884
WV-885
WV-886
WV-887
WV-888
WV-889
WV-892
WV-896
WV-897
Taqman

【圖8B】

C200522DA.pdf

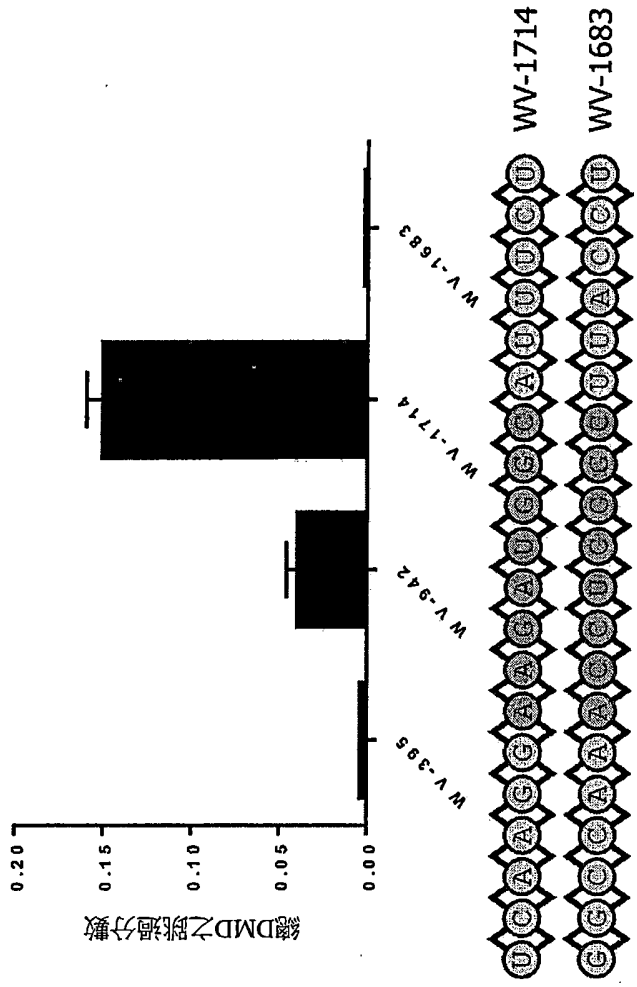
2'F之不同數目

2'F之PS的不同數目

半聚體

WV-2095	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-2096	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU
WV-2097	fU*fC*fA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*fU*fC*fU
WV-2098	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU
WV-2099	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU
WV-2100	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-2101	fU*fC*fA*fA*fGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
WV-2102	fU*fC*fA*fAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfU*fU*fC*fU
WV-2103	fU*fC*fAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfU*fC*fU
WV-2104	fU*fCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfUfC*fU
WV-2105	fUfCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfUfCfU
WV-2106	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-2107	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-2108	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-2109	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU

【圖9A】

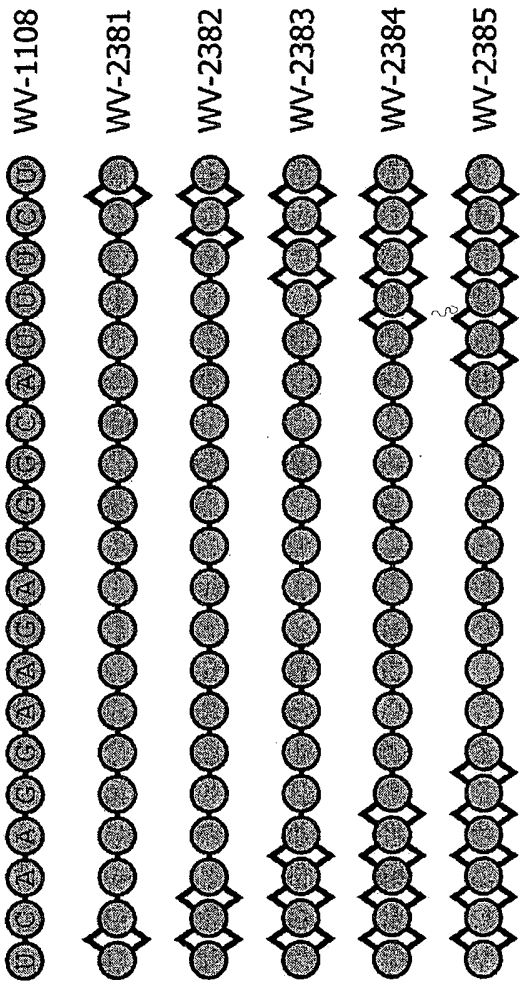

WV-1714
WV-1683
UCAAGCGAAGAUGCGAUUUCU
GCCCAAAGCUCCGCUUACCU
WV-395
WV-942
WV-1714
WV-1683
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
總DMD之跳過分數
Taqman

【圖10B】

C200522DA.pdf

	WV-1108	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU
	WV-2381	mU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*mU
	WV-2382	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU
	WV-2383	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*mU*mC*mU
	WV-2384	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*mU*mU*mC*mU
	WV-2385	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU

【圖11A】



【圖11B】

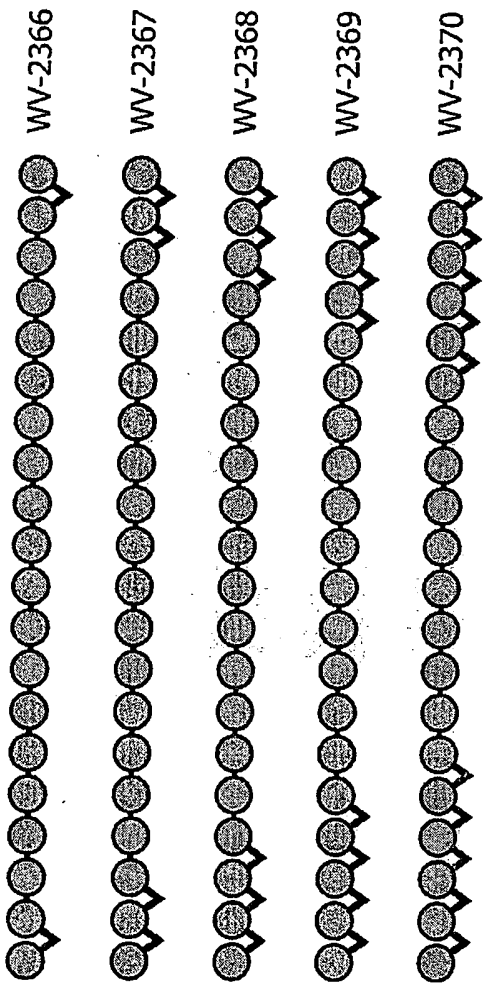
Taqman
總DMD之跳過分數
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
WV-395
WV-942
WV-1108
WV-2381
WV-2382
WV-2383
WV-2384
WV-2385
WV-1714
WV-1683
PO核心
2'-F
(前面所示)

【圖12】

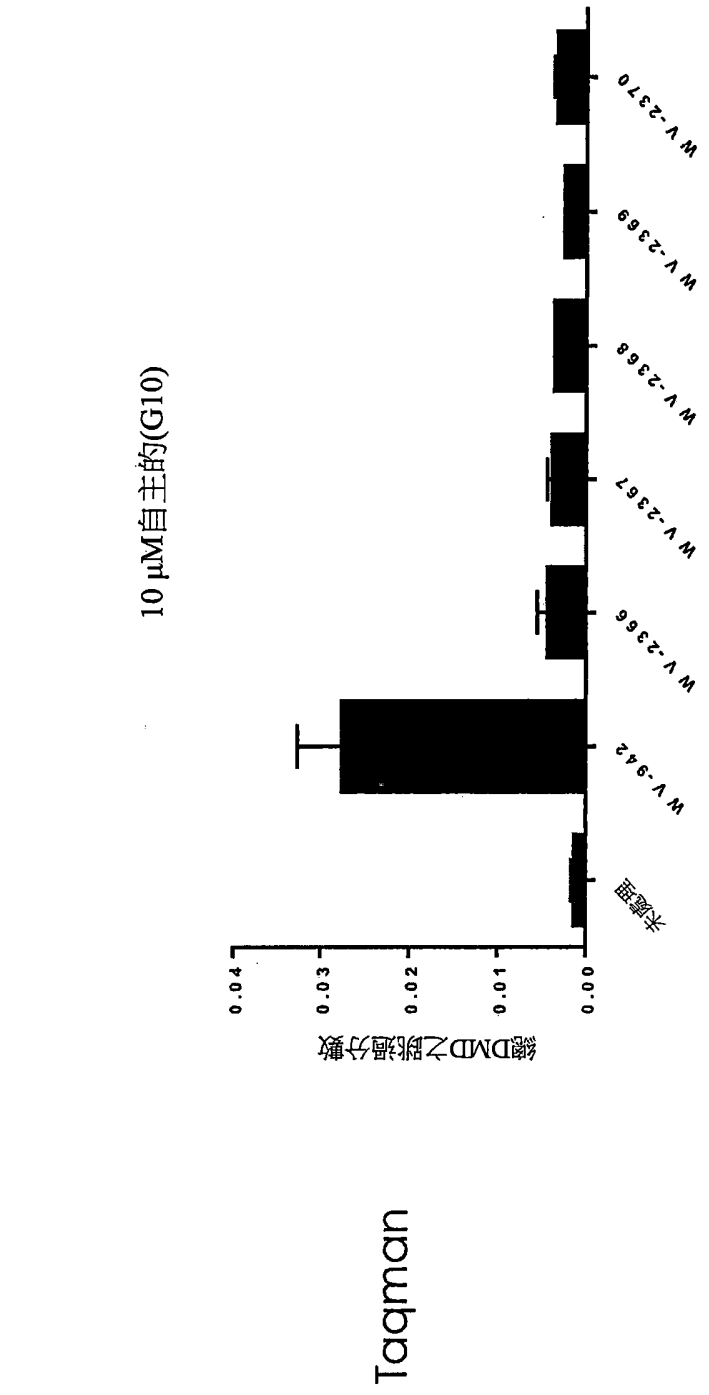
C200522DA.pdf

	WV-2366	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
	WV-2367	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU
	WV-2368	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*SmU
	WV-2369	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU
	WV-2370	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU

【圖13A】



【圖13B】

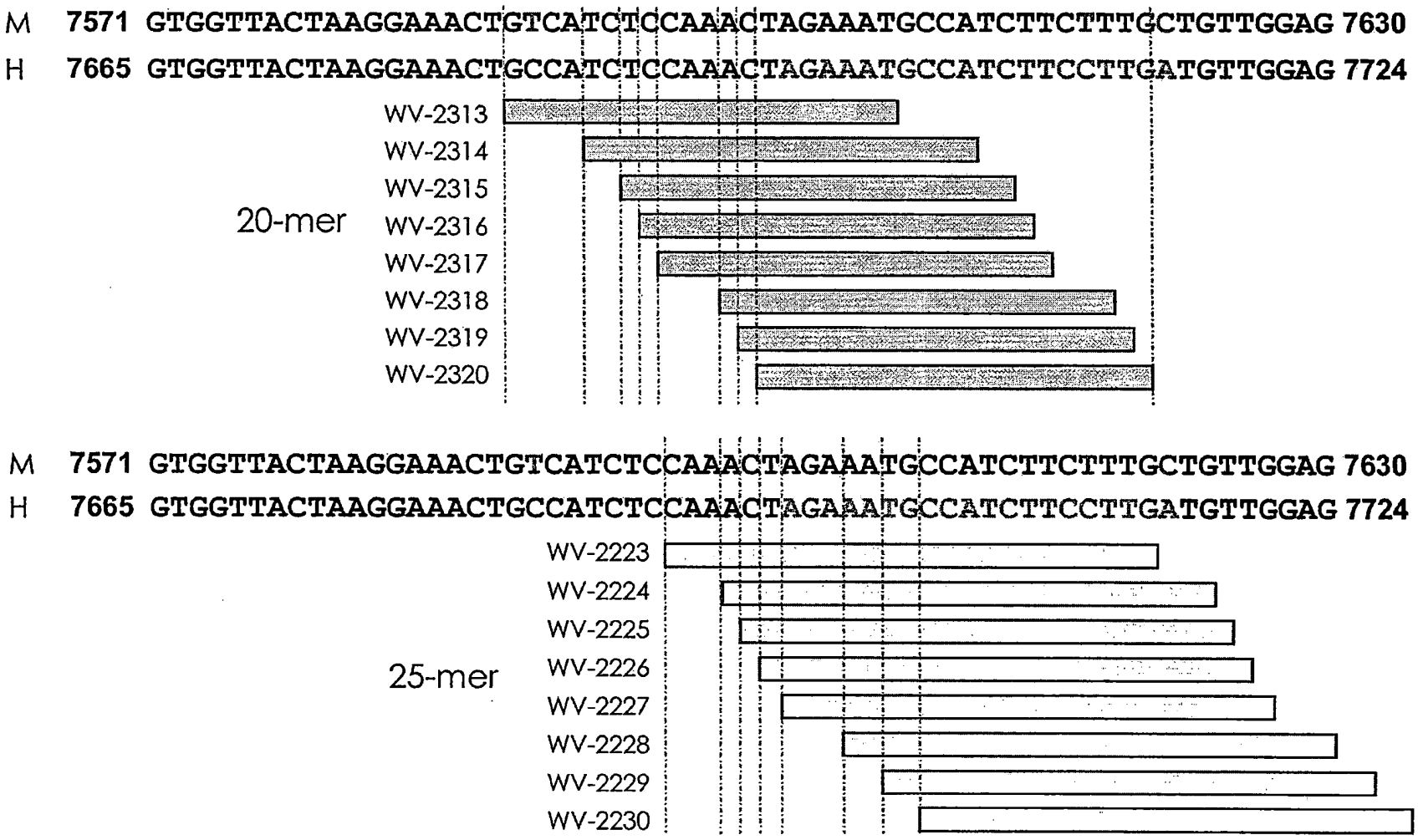

Taqman
10 μM自主的(G10)
總DMD之跳過分數
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
未處理
WV-942
WV-2366
WV-2367
WV-2368
WV-2369
WV-2370

【圖14】

WV-2223	mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU* mG
WV-2224	mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU
WV-2225	mA*mC*mA* mU*mC*mA* mA*mG*mG* mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG
WV-2226	mA*mA*mC* mA*mU*mC* mA*mA*mG* mG*mA*mA* mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA
WV-2227	mC*mA*mA* mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU
WV-2228	mC*mU*mC* mC*mA*mA* mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU
WV-2229	mA*mC*mC* mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC* mA*mU*mC* mA*mA*mG* mG*mA*mA*mA* mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA
WV-2230	mG*mU*mA*mC*mC*mC*mU* mC*mC*mC*mA* mA*mC*mA* mU*mC*mA* mA*mG*mG* mA*mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG
WV-2313	mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG*mU* mU*mU*mG* mG*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC
WV-2314	mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU* mG*mG*mA* mG*mA
WV-2315	mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG*mU* mU*mU*mG* mG*mA
WV-2316	mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU* mG*mG
WV-2317	mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU* mU*mU*mU* mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG
WV-2318	mA*mG*mG* mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mA*mG*mU
WV-2319	mA*mA*mG* mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG
WV-2320	mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA

【圖15】

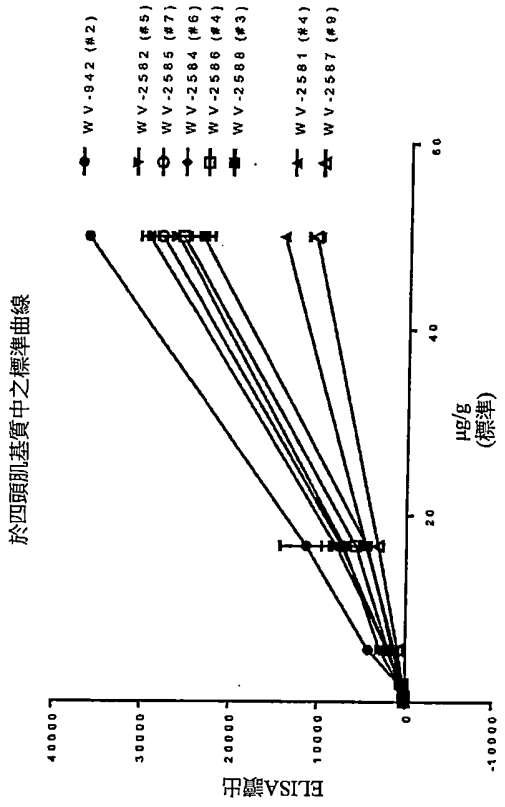
C200522DA.pdf



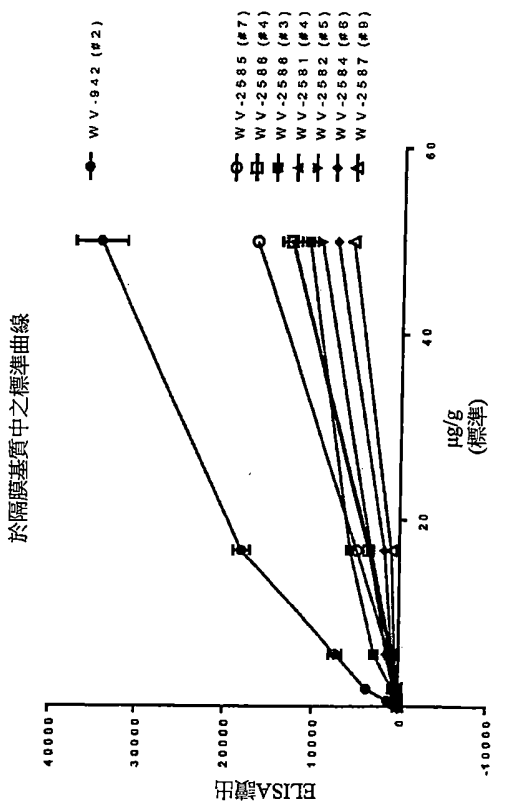
【圖16】

WV-942
跳過效率
0.15
0.10
0.05
0.00
942
2432
2433
2438
2439
2444
2445
2578
2579
2580
2581
2582
2583
2584
2585
2586
2587
未處理

【圖18】

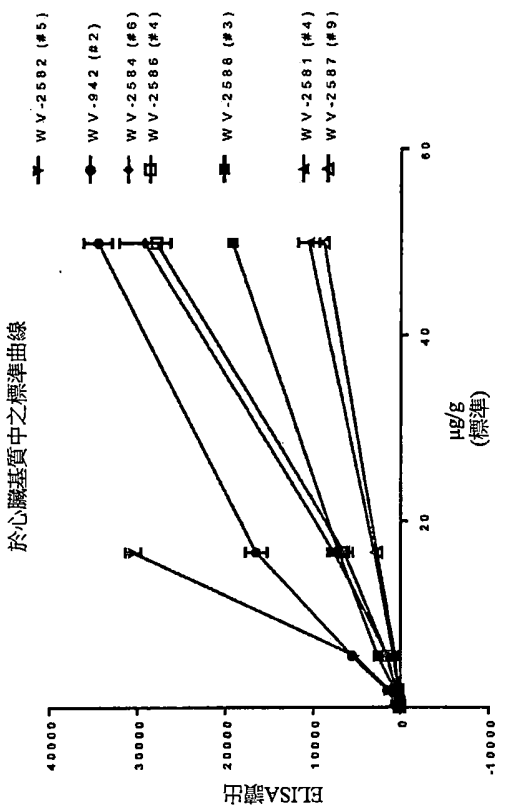

於四頭肌基質中之標準曲線
WV-942 (#2)
WV-2582 (#5)
WV-2585 (#7)
WV-2584 (#6)
WV-2586 (#4)
WV-2588 (#3)
WV-2581 (#4)
WV-2587 (#8)
ELISA讀出
40000
30000
20000
10000
0
-10000
0
20
40
60
μg/g
(標準)

四頭肌

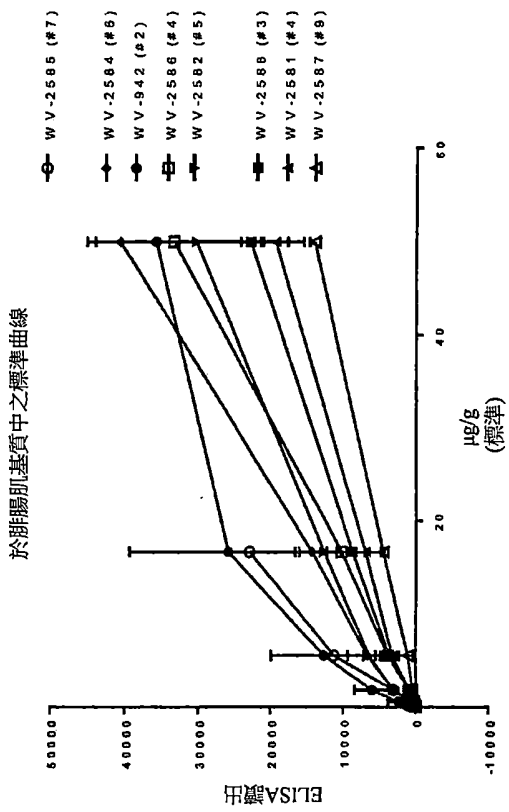

於隔膜基質中之標準曲線
WV-942 (#2)
WV-2585 (#7)
WV-2586 (#4)
WV-2588 (#3)
WV-2581 (#4)
WV-2582 (#5)
WV-2584 (#6)
WV-2587 (#8)
ELISA讀出
40000
30000
20000
10000
0
-10000
0
20
40
60
μg/g
(標準)

隔膜

【圖21】

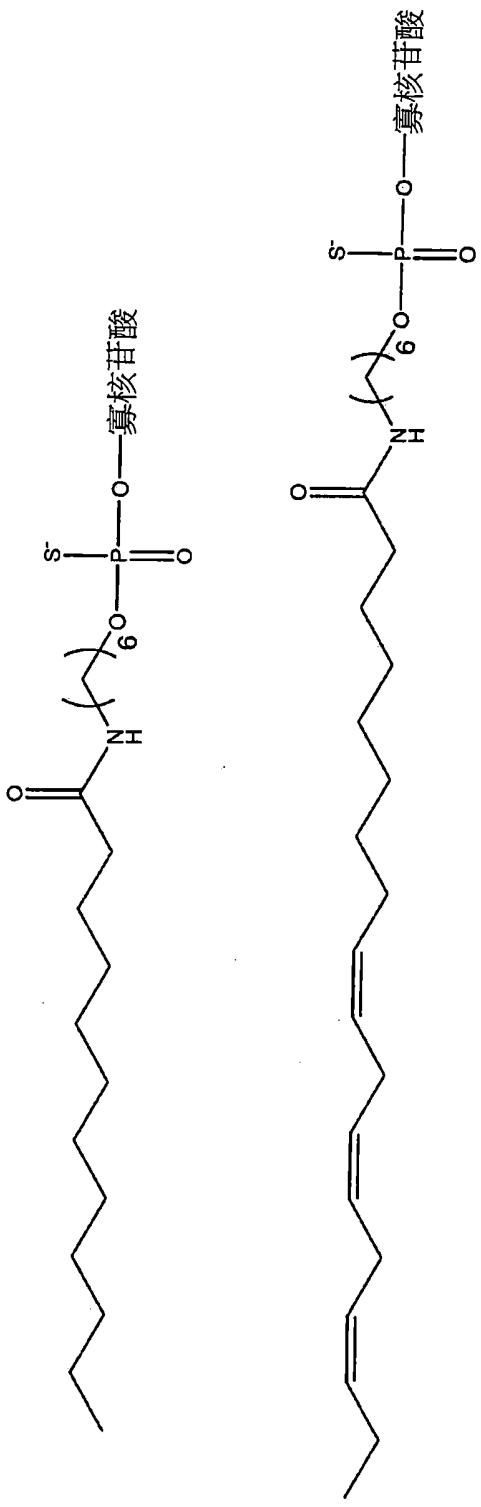

於心臟基質中之標準曲線
WV-2582 (#5)
WV-942 (#2)
WV-2584 (#6)
WV-2586 (#4)
WV-2588 (#3)
WV-2581 (#4)
WV-2587 (#9)
ELISA讀出
40000
30000
20000
10000
0
-10000
0
20
40
60
μg/g
(標準)

心臟


於腓腸肌基質中之標準曲線
WV-2585 (#7)
WV-2584 (#6)
WV-942 (#2)
WV-2586 (#4)
WV-2582 (#5)
WV-2588 (#3)
WV-2581 (#4)
WV-2587 (#9)
ELISA讀出
60000
40000
30000
20000
10000
0
-10000
0
20
40
60
μg/g
(標準)

腓腸肌

【圖22】



【圖23】

10uM
3uM
總DMD之跳過分數
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
WV-942
WV-1709
WV-1710
WV-1711
WV-1712
WV-1713
WV-1714
WV-1715
WV-1716
WV-2444
WV-2445
WV-2528
WV-2529
WV-2530

【圖25】

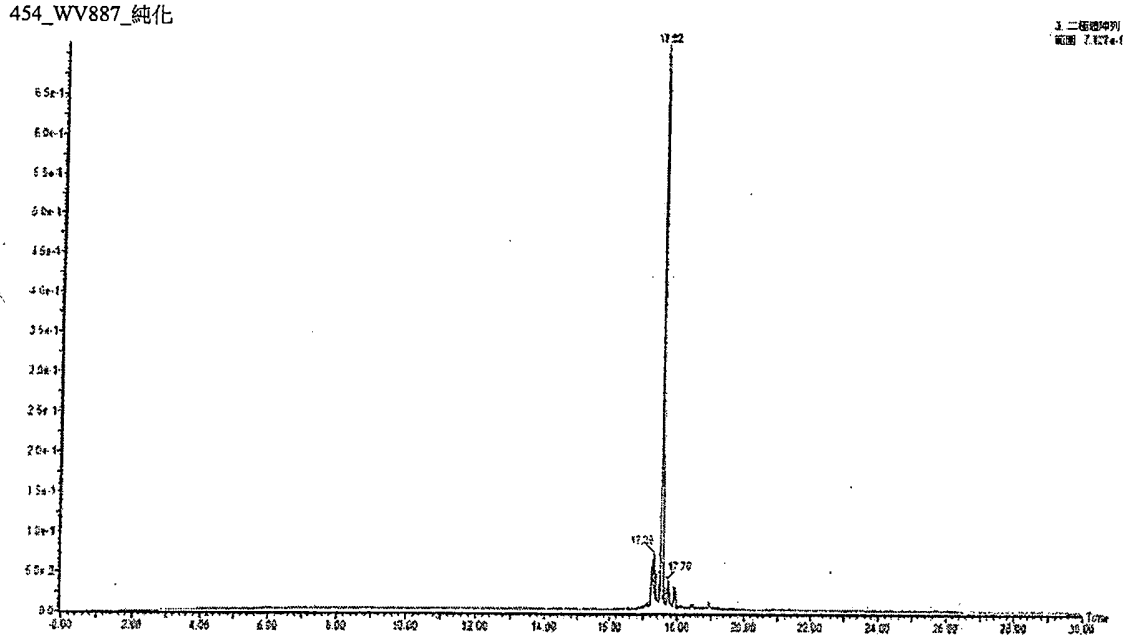
WV887.02

UPLC (RP)分析
454_WV887_純化

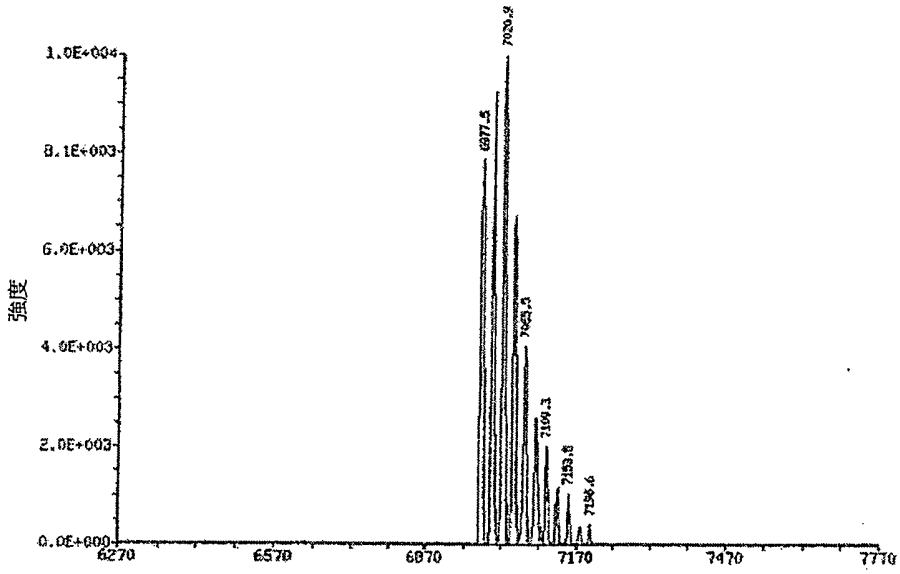
3: 二極體陣列
範圍 **: 7.127e-1**

UPLC (RP)分析

454_WV887_純化



UPLC-MS分析　[MW]: 計算值 6977.61, 實驗值 6977.5



WV887.02

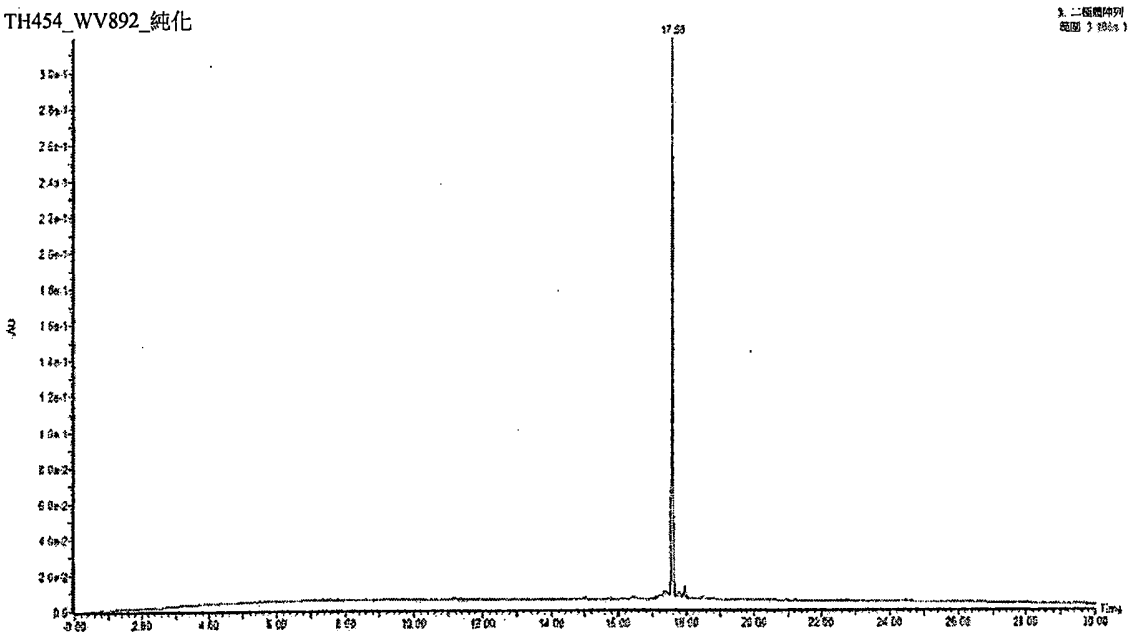
【圖27A】

UPLC (RP)分析
TH454_WV892_純化

3: 二極體陣列
範圍 : 3.188e-1

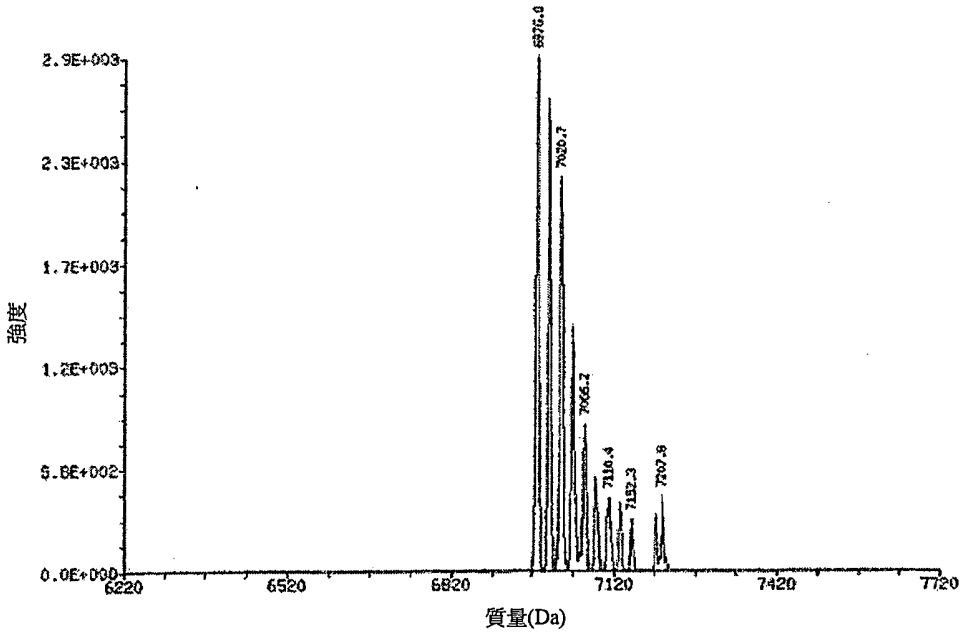
UPLC (RP)分析

TH454_WV892_純化



WV892.02

UPLC-MS分析 [MW]:計算值 6977.61, 實驗值 6976.8



WV892.02

【圖27B】

UPLC (RP)分析

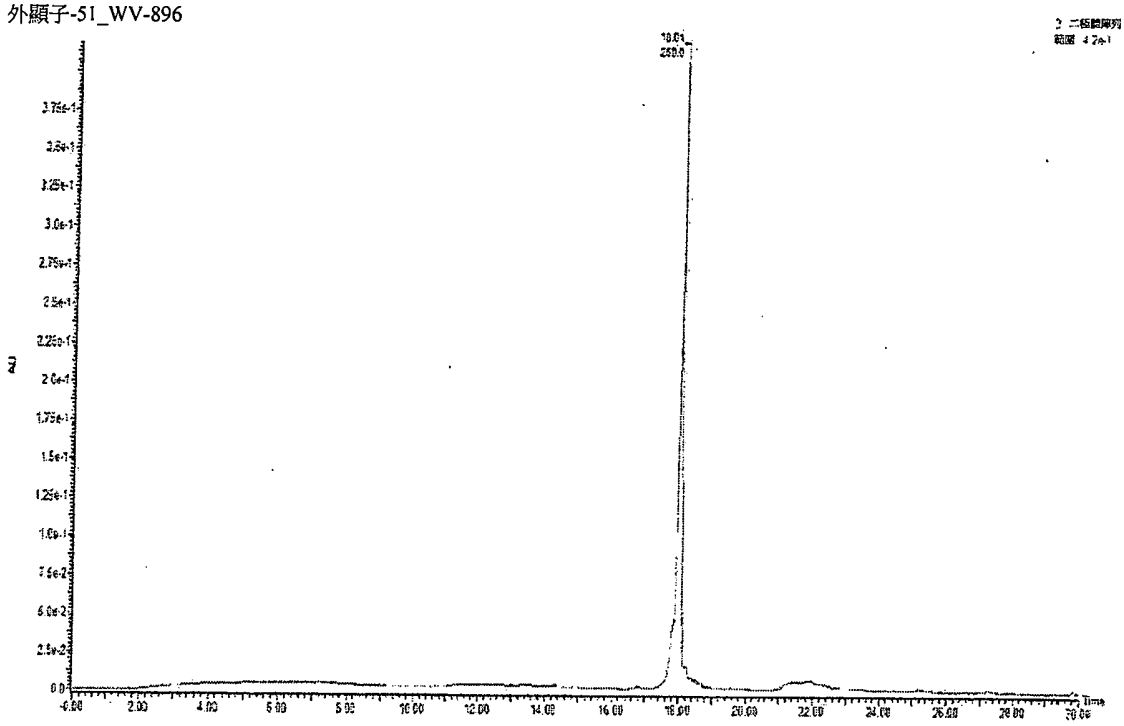
外顯子-51_WV-896

3: 二極體陣列

範圍 : 4.2e-1

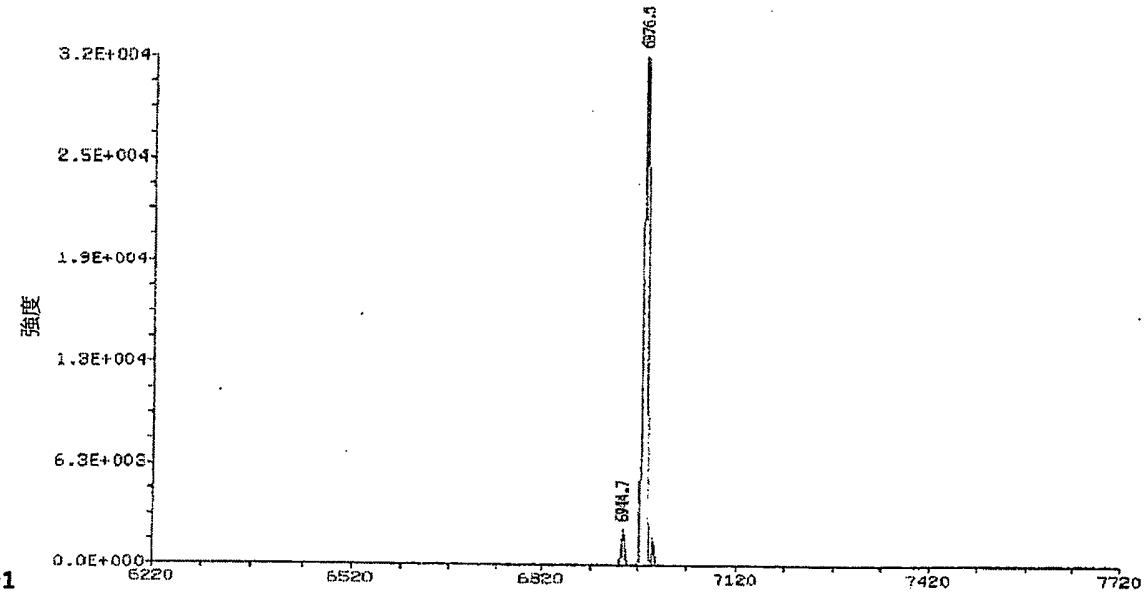
UPLC (RP)分析

外顯子-51_WV-896



WV896.01

UPLC-MS分析 [M-H]⁻: 計算值 6976.61, 實驗值 6976.5



WV896.01

【圖27C】

UPLC (RP)分析

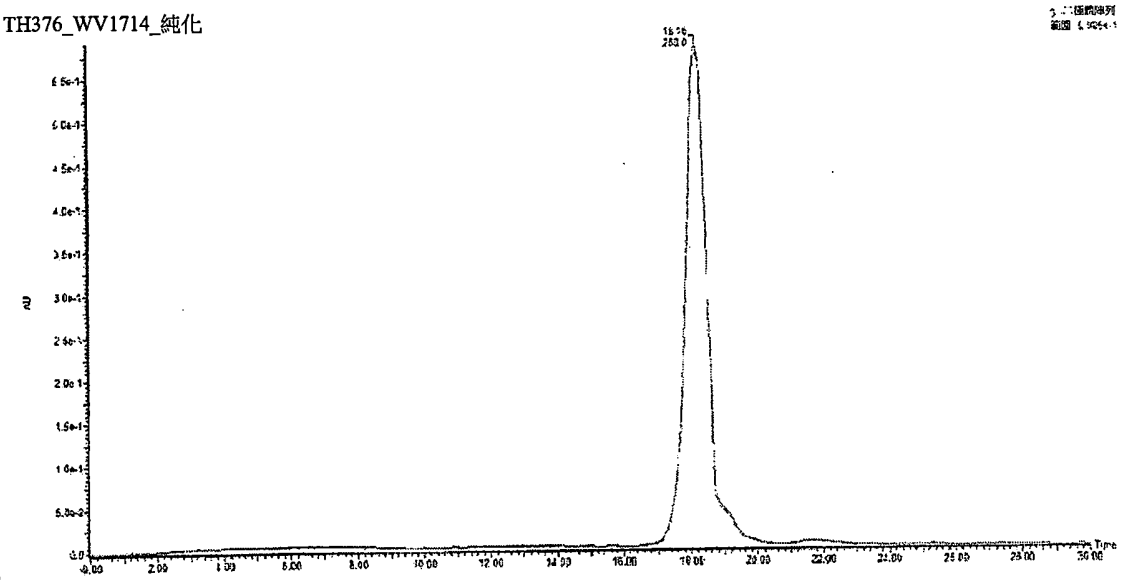
TH376_WV1714_純化

3: 二極體陣列

範圍 : 5.926e-1

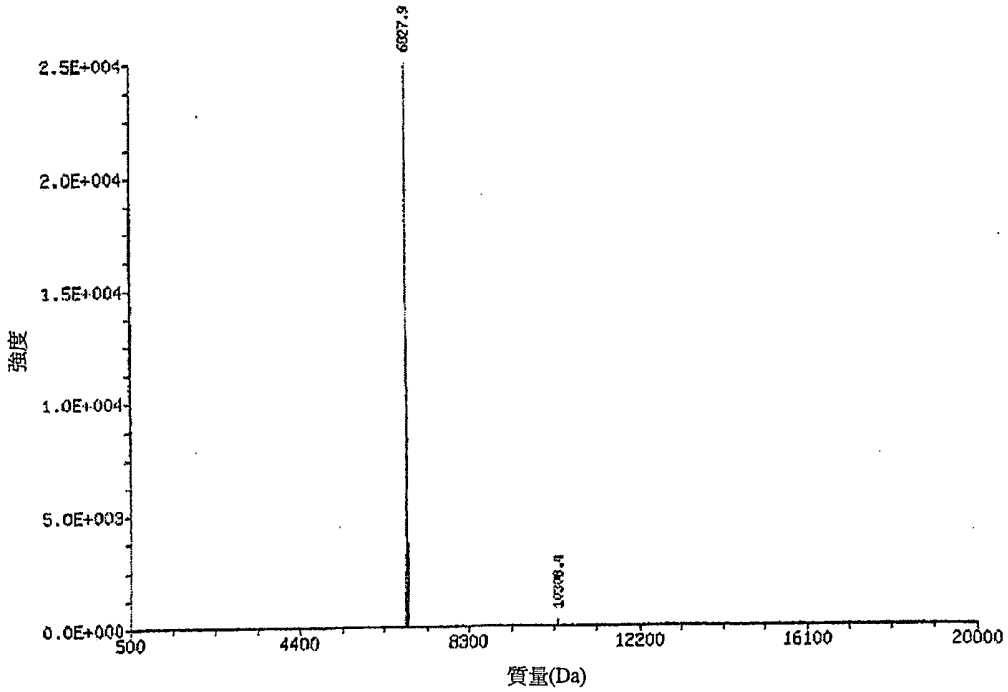
UPLC (RP)分析

TH376_WV1714_純化



WV1714.01

UPLC-MS分析 [MW]: 計算值 6833.19, 實驗值 6827.9



WV1714.01

【圖27D】

UPLC (RP)分析

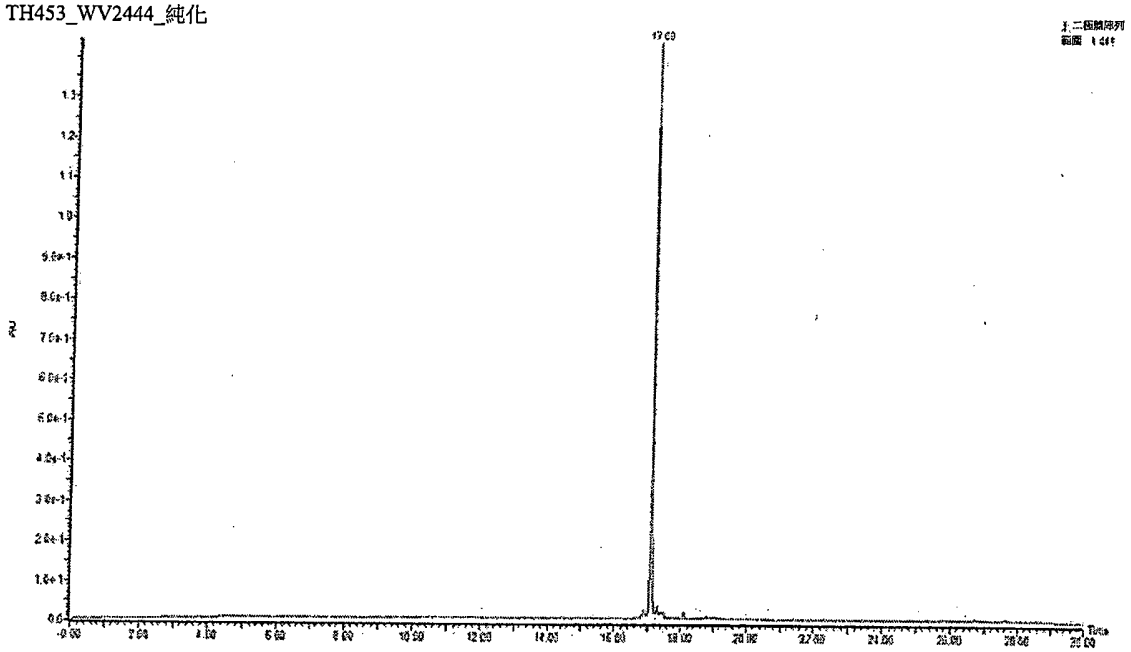
TH453_WV2444_純化

3: 二極體陣列

範圍 : 1.441

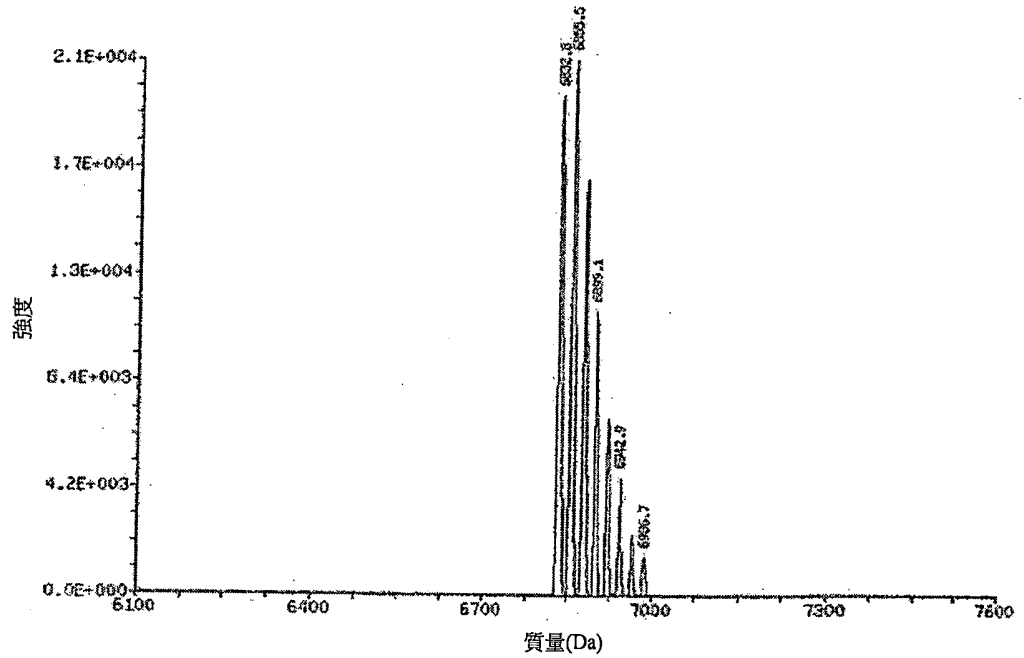
UPLC (RP)分析

TH453_WV2444_純化



WV2444.01

UPLC-MS分析 [MW]: 計算值 6833.18, 實驗值 6832.8



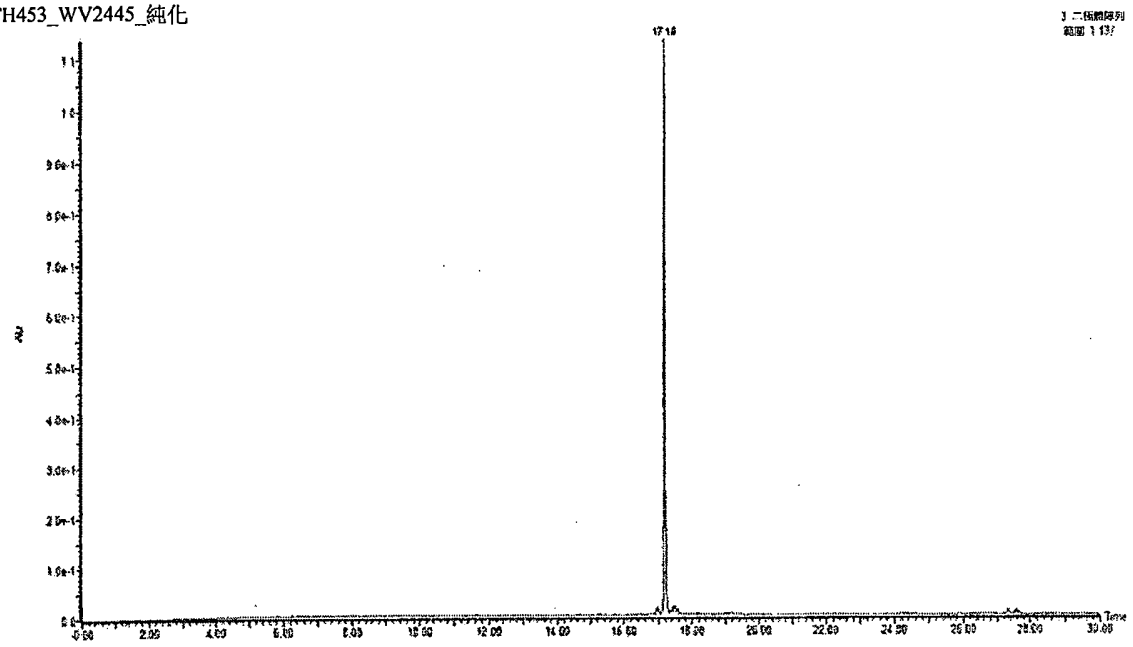
WV2444.01

【圖27E】

UPLC (RP)分析
TH453_WV2445_純化

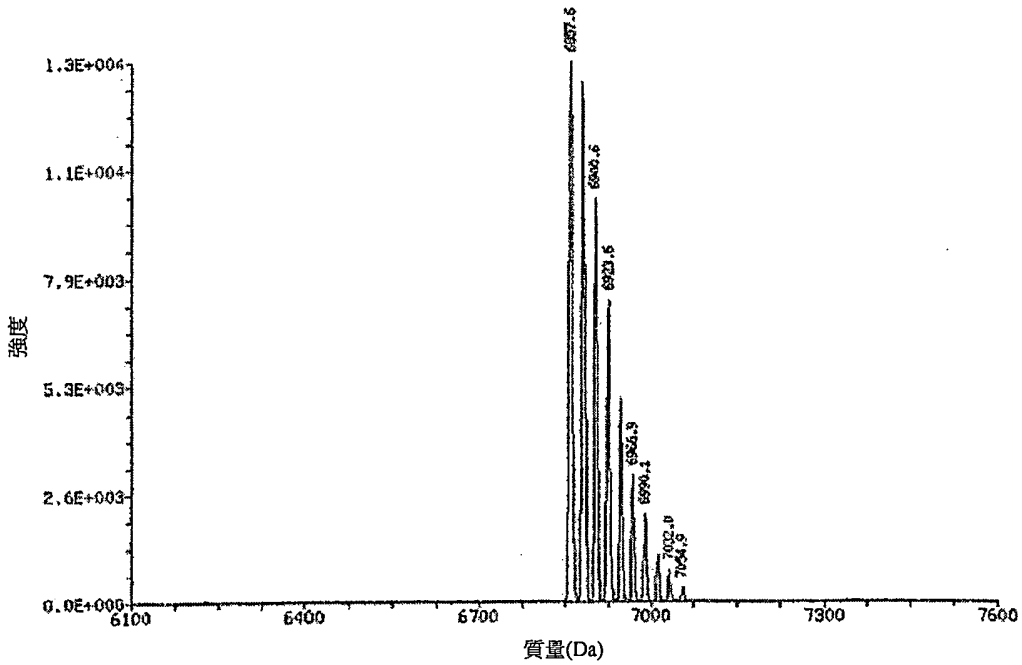
3: 二極體陣列
範圍 : **1.137**

UPLC (RP)分析
TH453_WV2445_純化



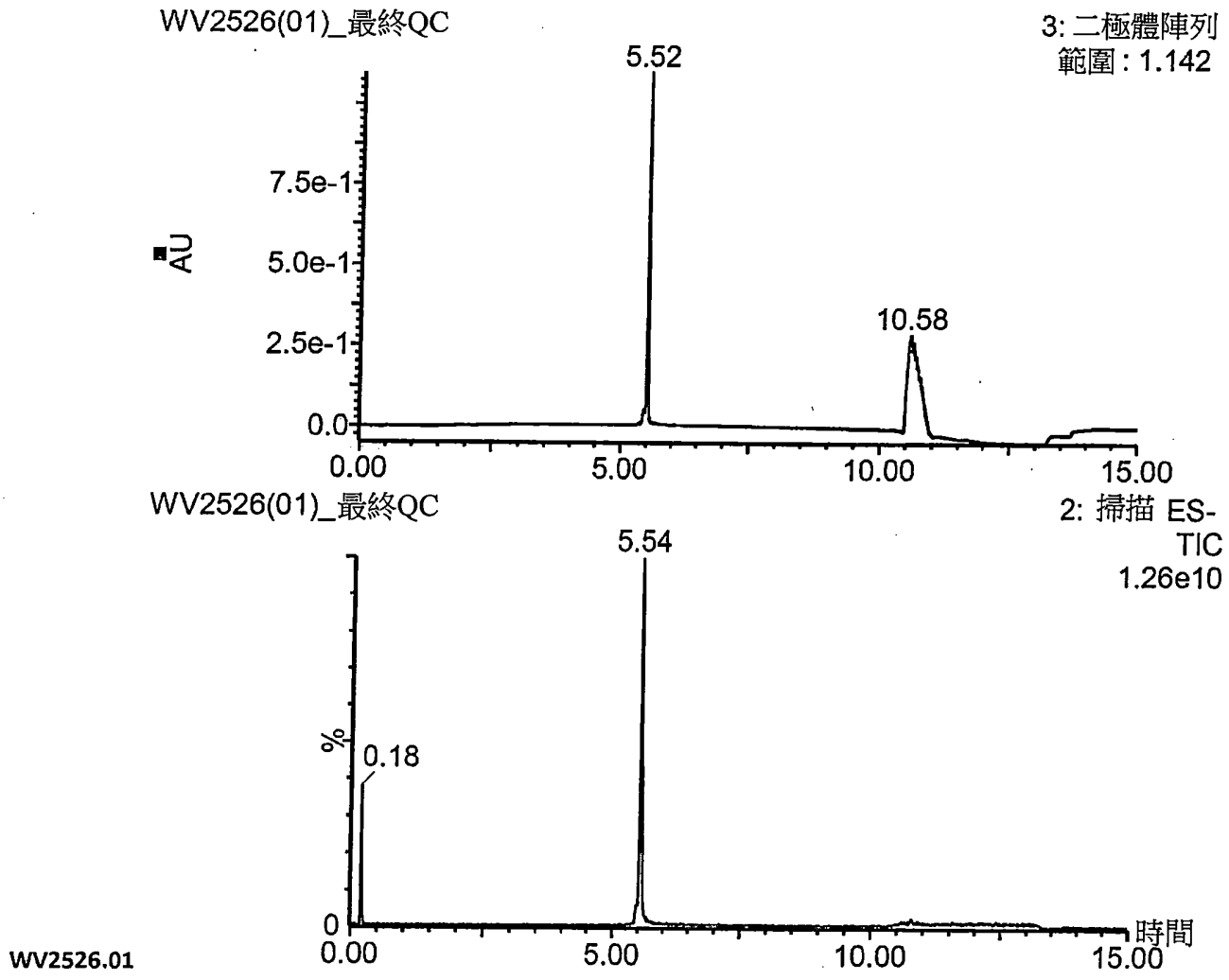
WV2445.01

UPLC-MS分析 [MW]: 計算值 6857.26, 實驗值 6857.6

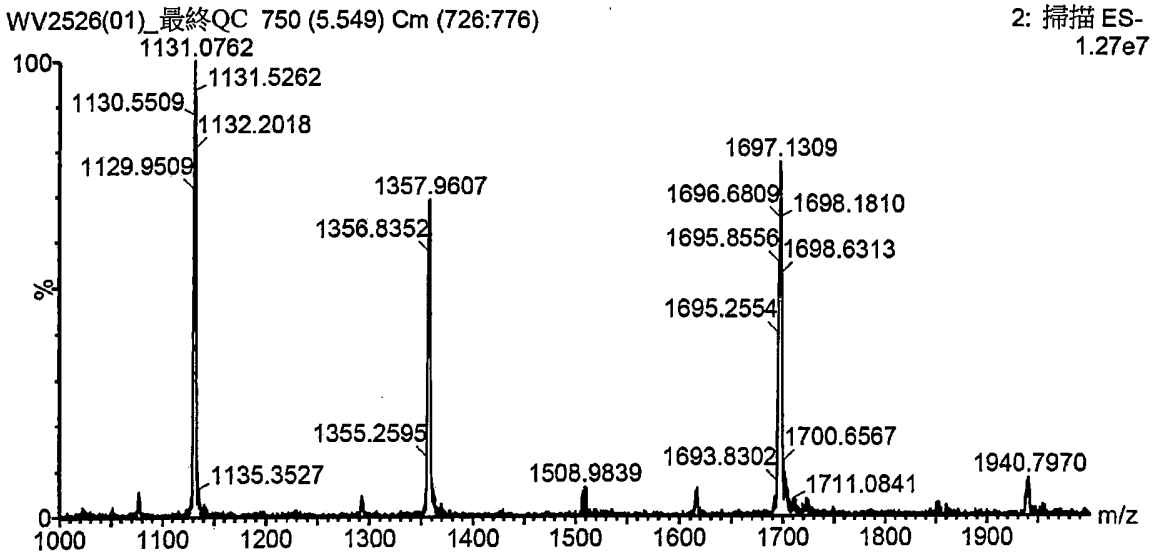


WV2445.01

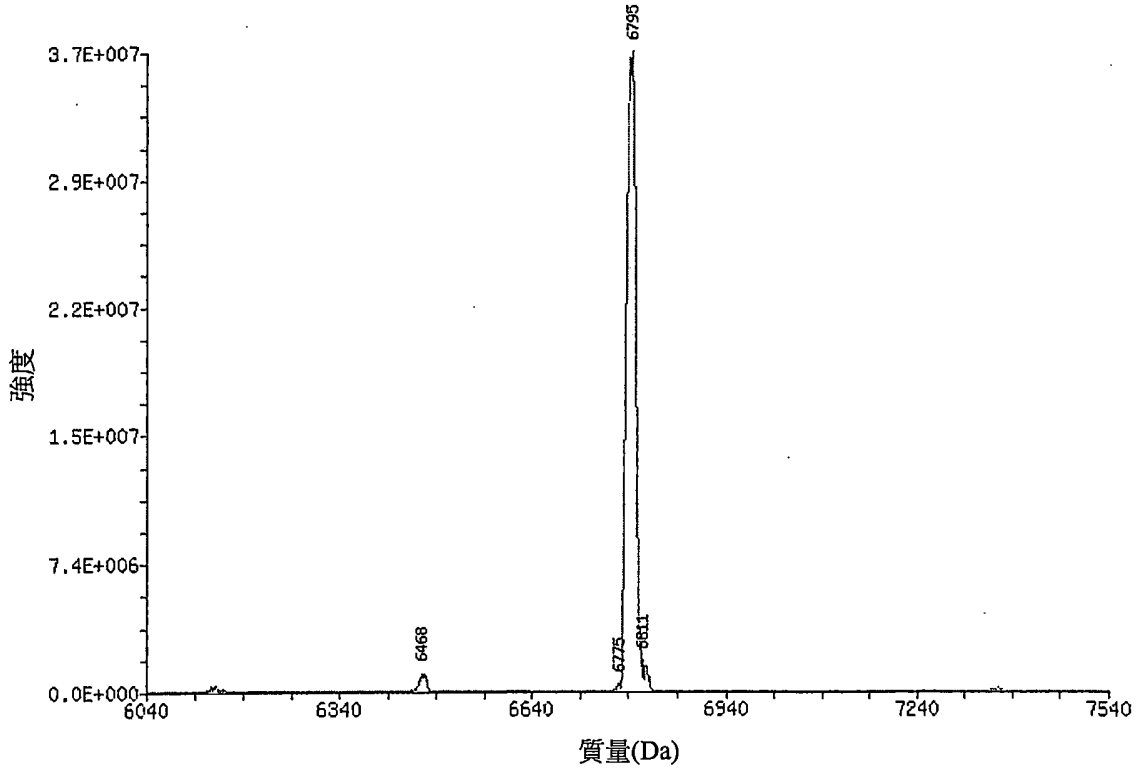
【圖27F】


WV2526(01)_最終QC
3: 二極體陣列
範圍 : 1.142
5.52
7.5e-1
5.0e-1
2.5e-1
0.0
AU
10.58
0.00
5.00
10.00
15.00
WV2526(01)_最終QC
2: 掃描 ES-
TIC
1.26e10
5.54
%
0.18
0
時間
0.00
5.00
10.00
15.00
WV2526.01

【圖27G】

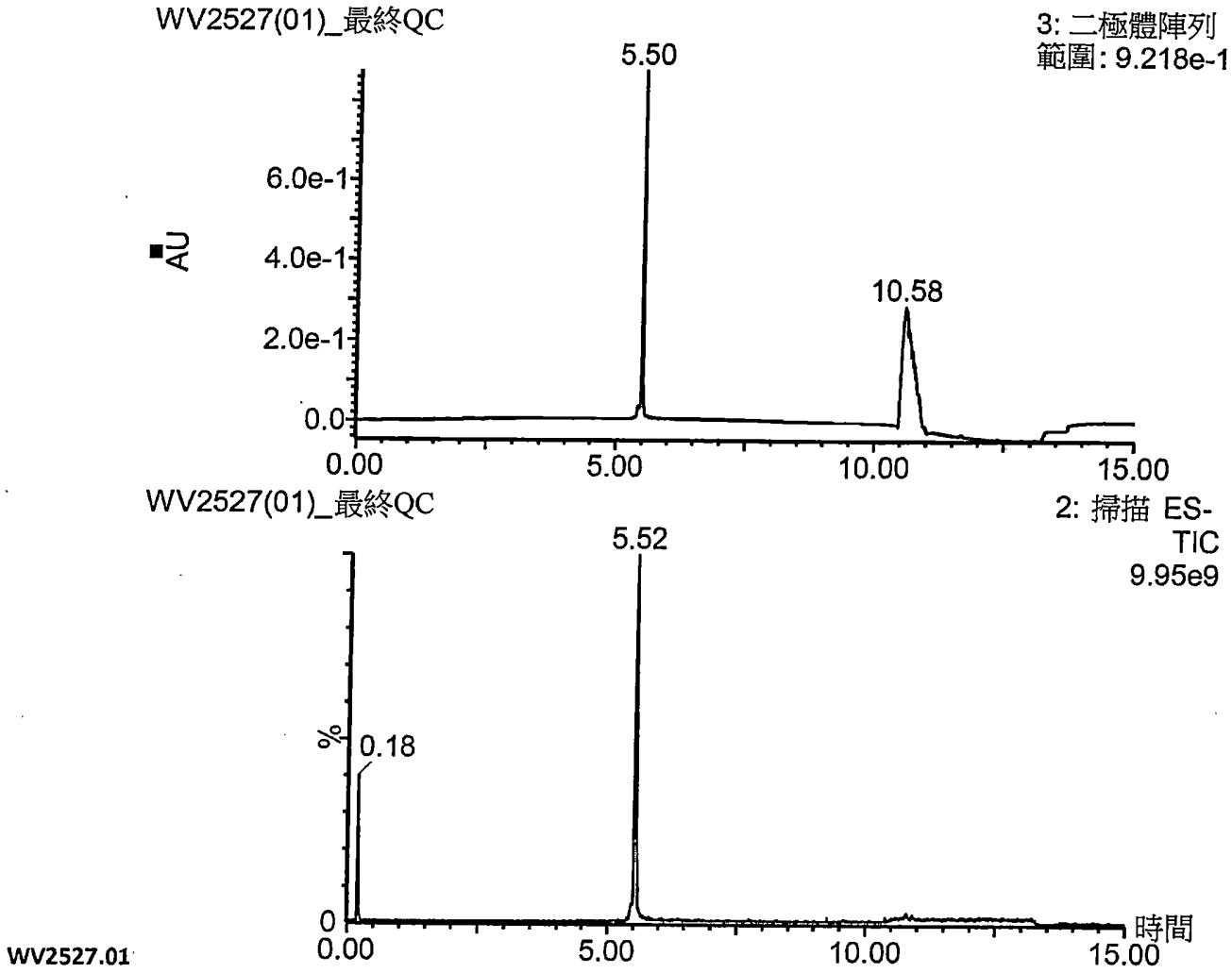


WV2526.01

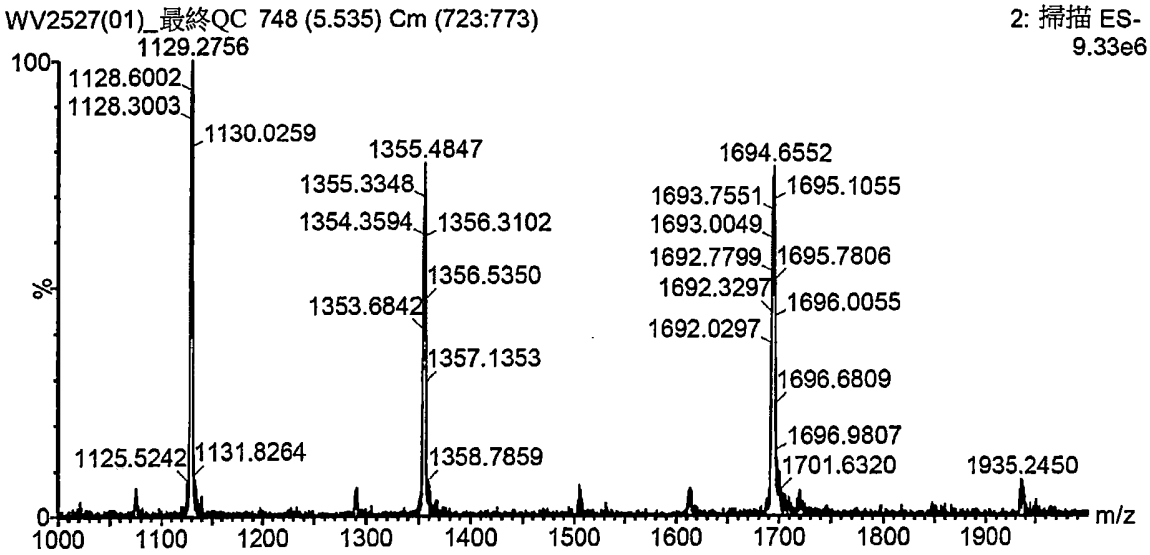


WV2526.01

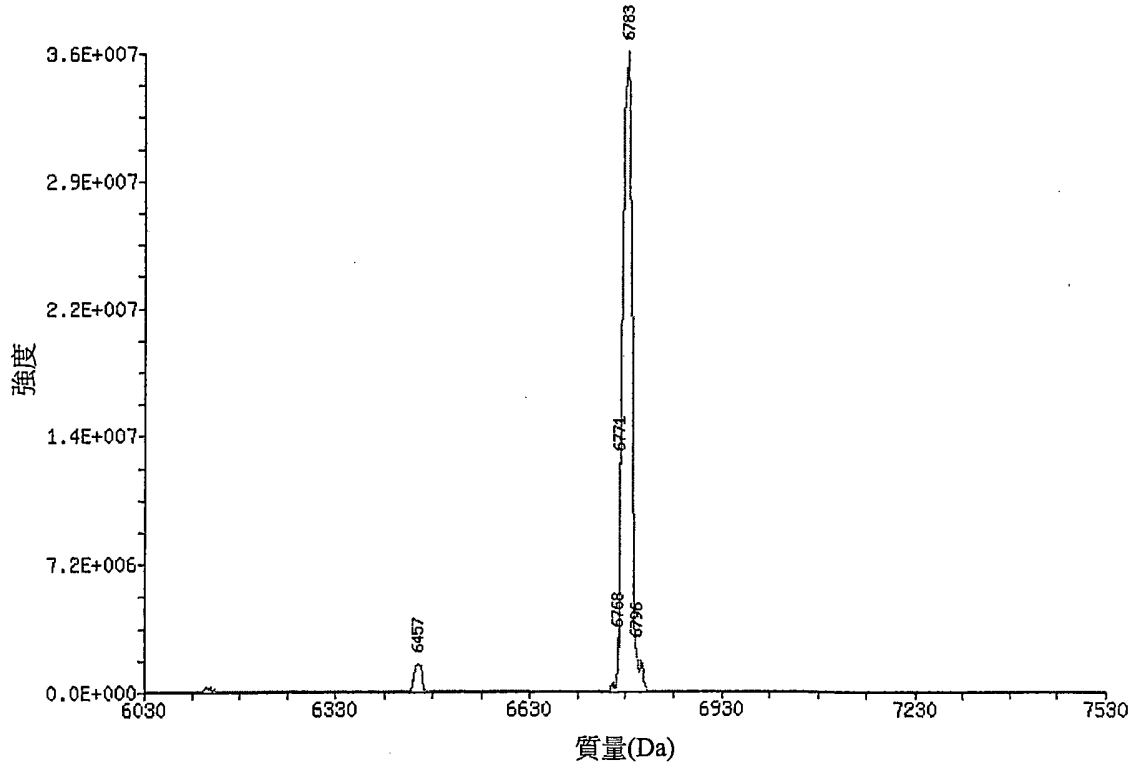
【圖27H】


WV2527(01)_最終QC
3: 二極體陣列
範圍: 9.218e-1
5.50
6.0e-1
4.0e-1
2.0e-1
0.0
AU
10.58
0.00
5.00
10.00
15.00
WV2527(01)_最終QC
2: 掃描 ES-
TIC
9.95e9
5.52
%
0.18
0
0.00
5.00
10.00
15.00
時間
WV2527.01

【圖27I】

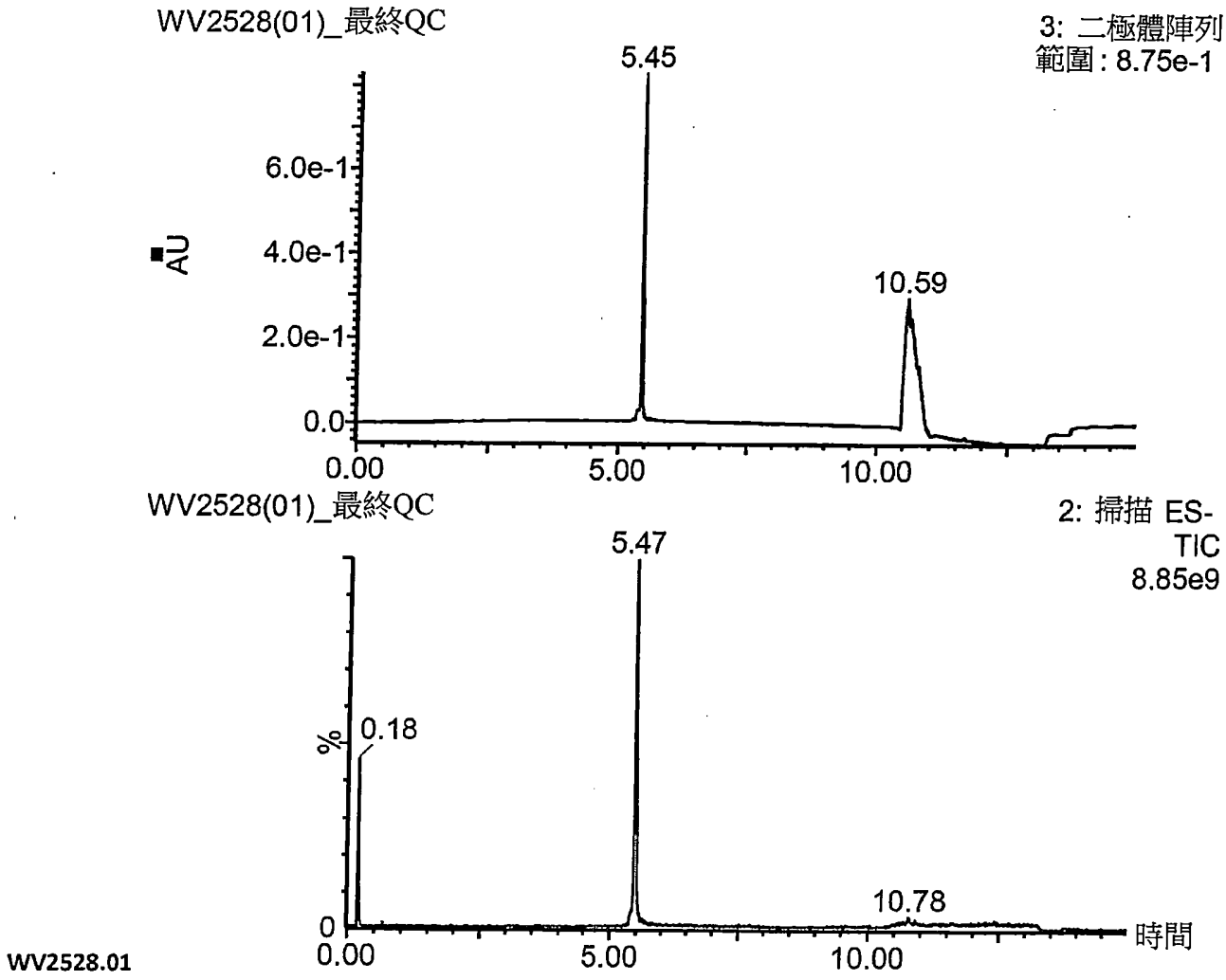


WV2527.01

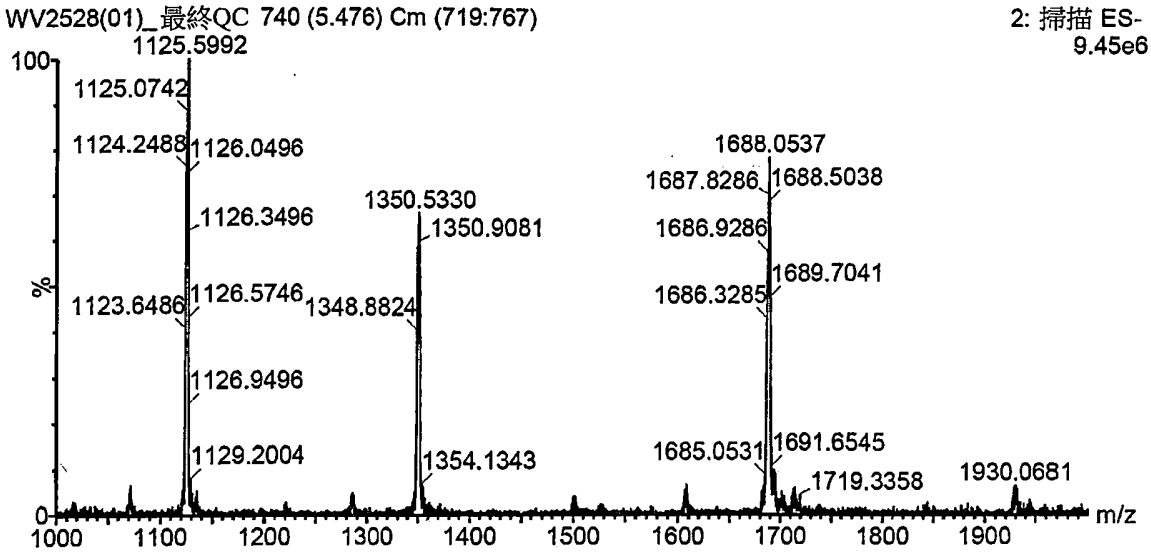


WV2527.01

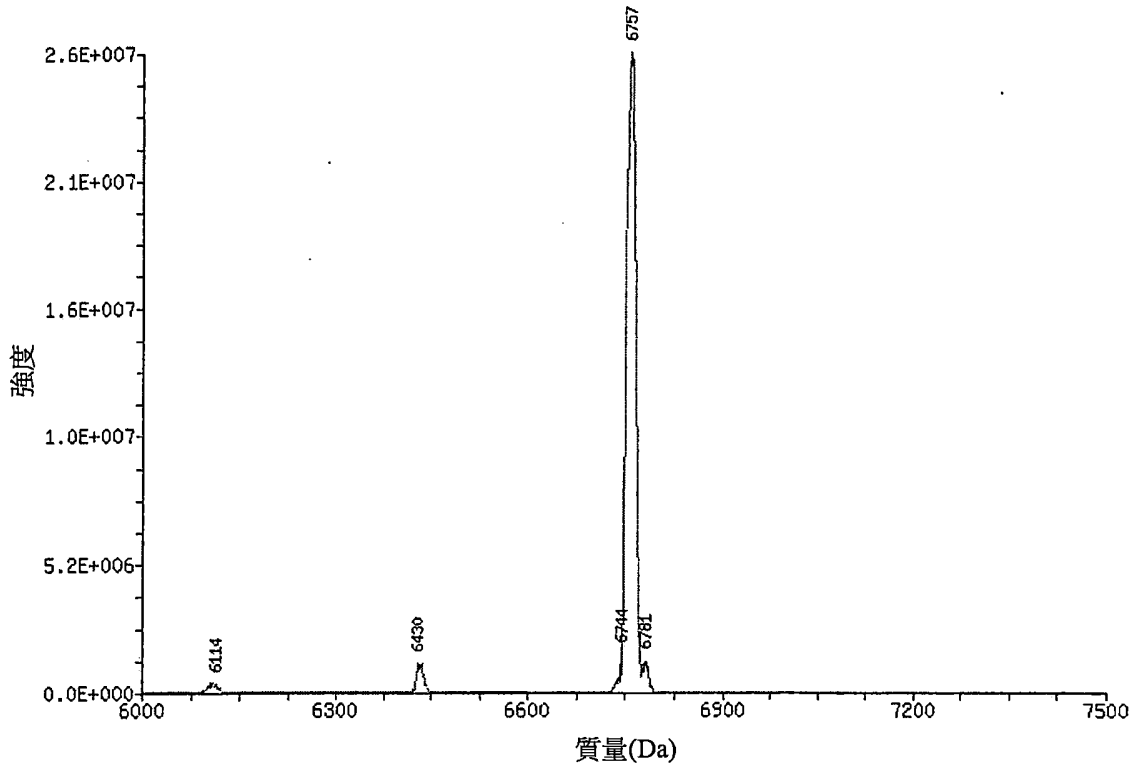
【圖27J】


WV2528(01)_最終QC
3: 二極體陣列
範圍 : 8.75e-1
5.45
10.59
6.0e-1
4.0e-1
2.0e-1
0.0
AU
0.00
5.00
10.00
WV2528(01)_最終QC
2: 掃描 ES-
TIC
8.85e9
5.47
0.18
10.78
%
0
0.00
5.00
10.00
時間
WV2528.01

【圖27K】

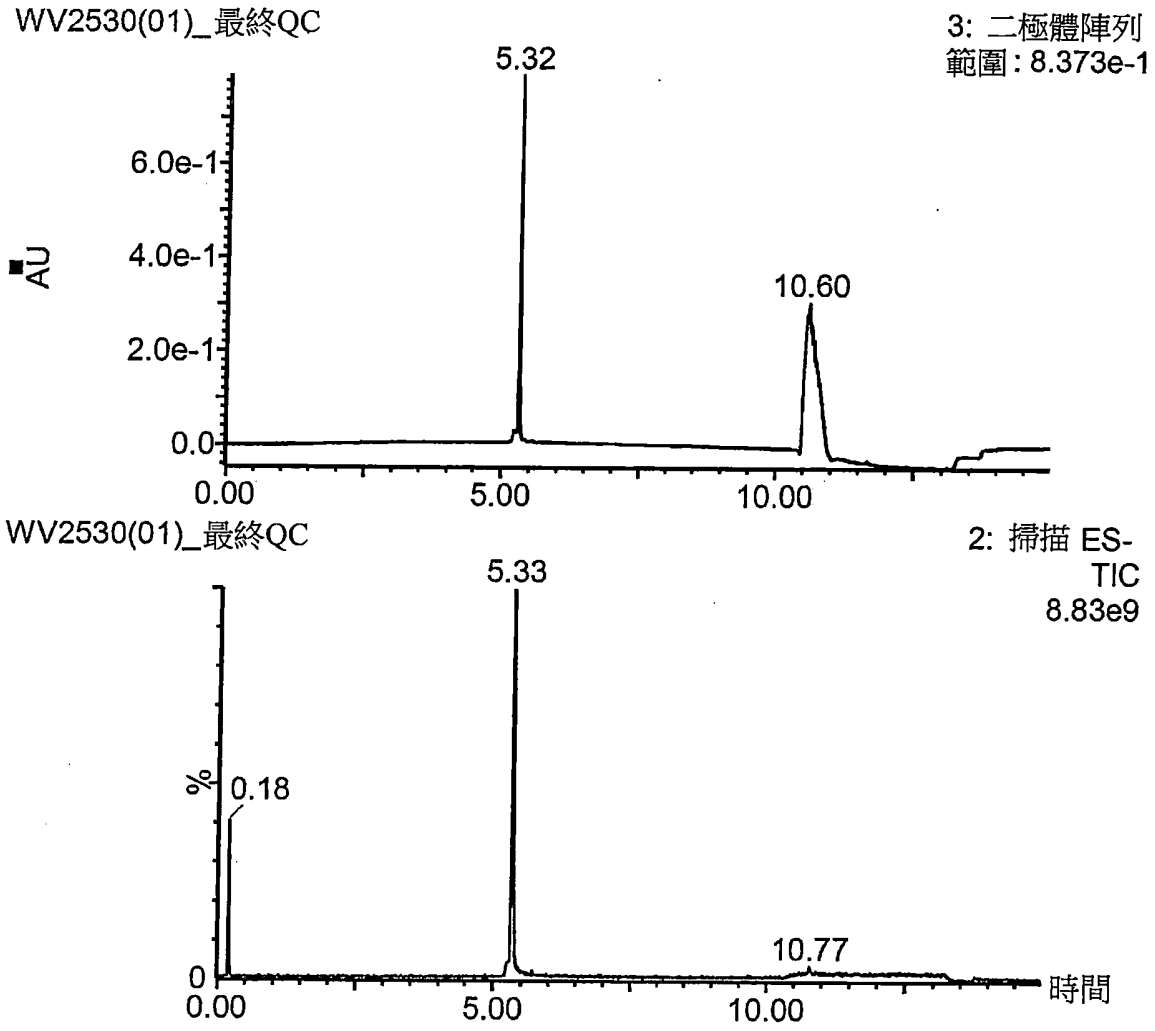


WV2528.01

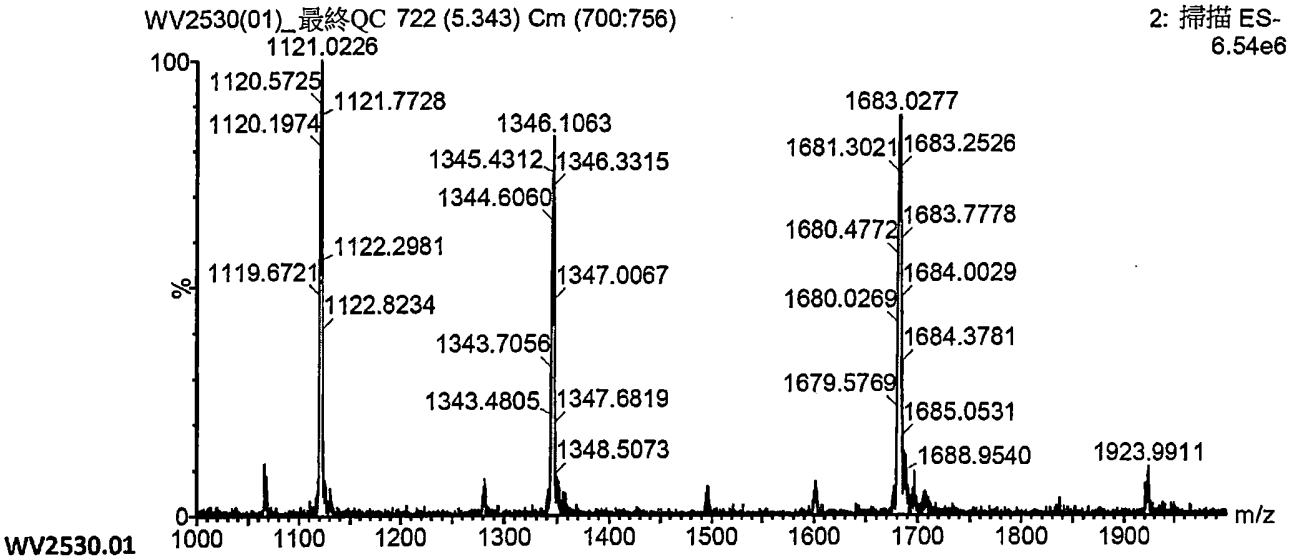


WV2528.01

【圖27L】

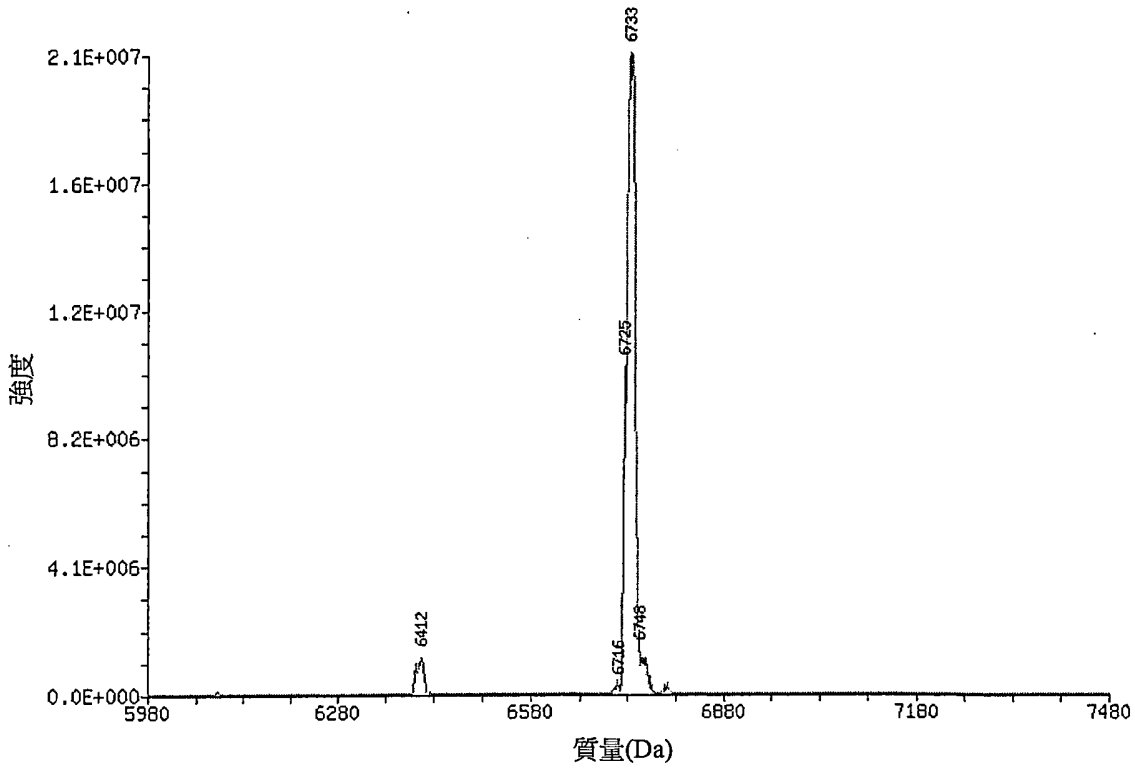

WV2530(01)_最終QC
3: 二極體陣列
範圍 : 8.373e-1
5.32
10.60
6.0e-1
4.0e-1
2.0e-1
0.0
AU
0.00
5.00
10.00
WV2530(01)_最終QC
2: 掃描 ES-
TIC
8.83e9
5.33
0.18
10.77
%
0
0.00
5.00
10.00
時間
WV2530.01

【圖27M】



WV2530.01

WV2530.01



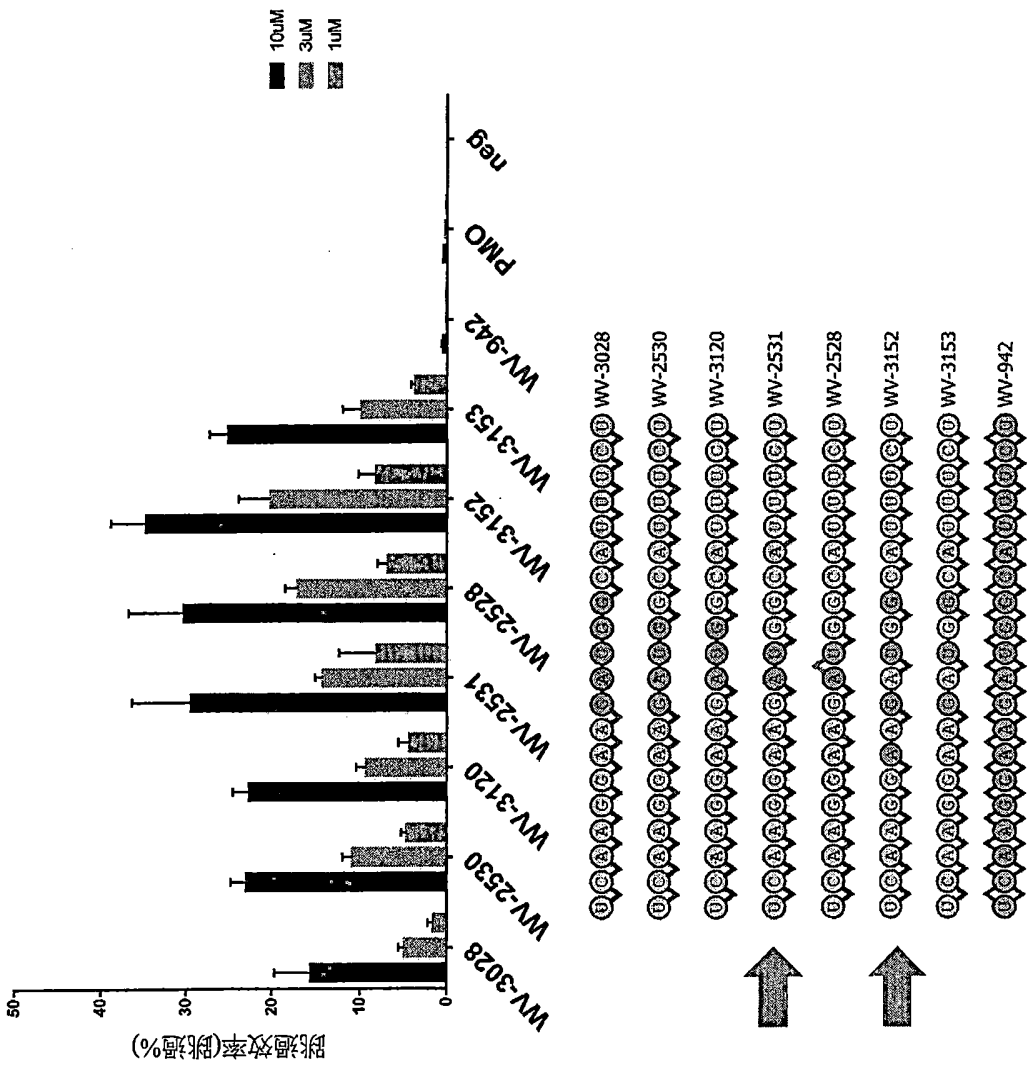
【圖27N】

WV#	質量計算值(Da)	質量實驗值(Da)
WV887.02	6977.61544	6977.5
WV892.02	6977.61544	6976.8
WV896.01	6977.61544	6976.5
WV1714.01	6833.18920	6827.9
WV2444.01	6833.18920	6832.8
WV2445.01	6857.26024	6857.6
WV2526.01	6797.08264	6795
WV2527.01	6785.04712	6783
WV2528.01	6760.97608	6757
WV2530.01	6736.85032	6733

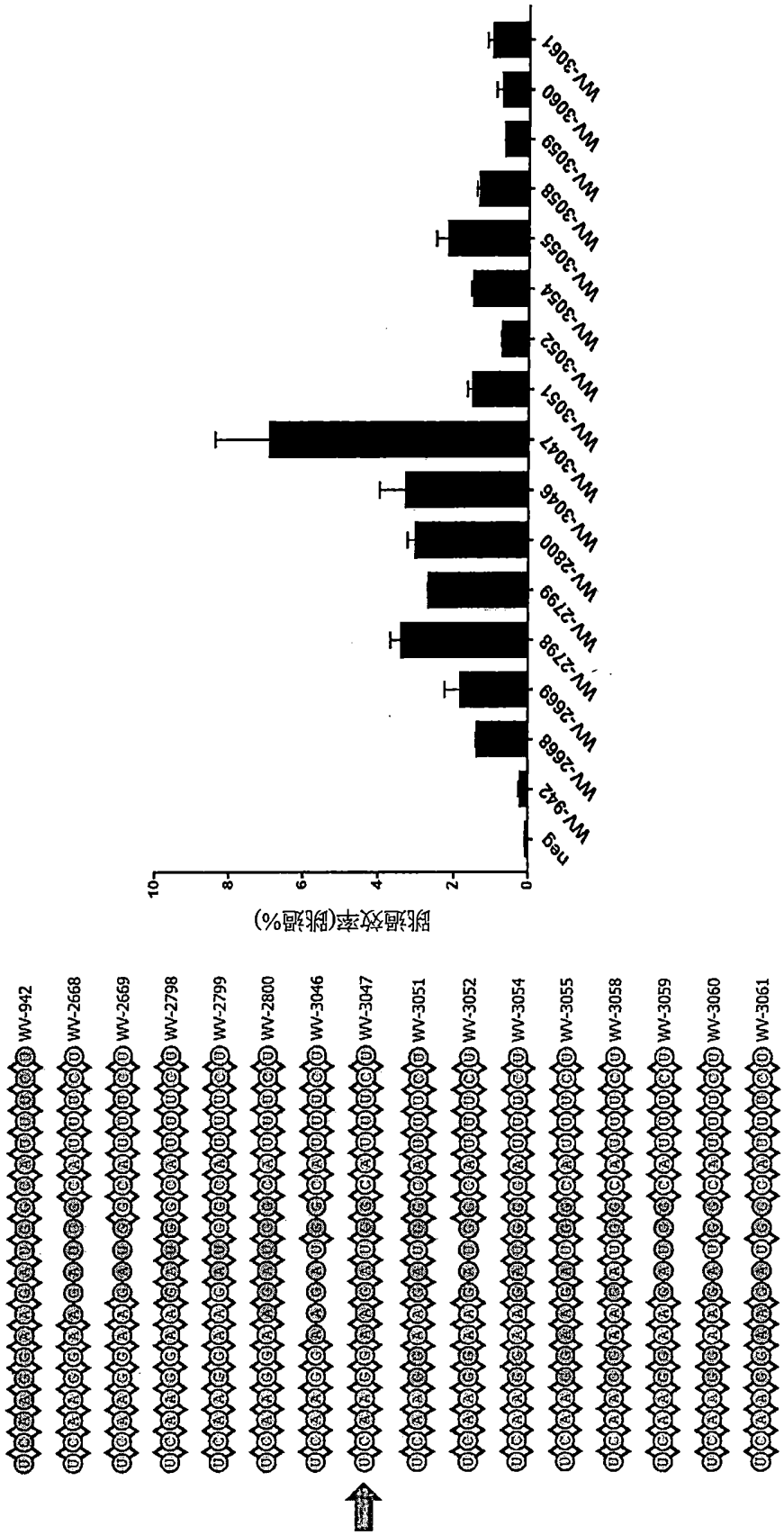
【圖27O】

0.1uM
0.3uM
1uM
3uM
10uM
跳過效率(跳過%)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
WV-2528
WV-3152
WV-3471
WV-3472
WV-3473
WV-942
PMO
立體無規體
Rp
Sp
磷酸二酯
2'-氟
2'-O-甲基
WV-2528
WV-3152
WV-3471
WV-3472
WV-3473
WV-942

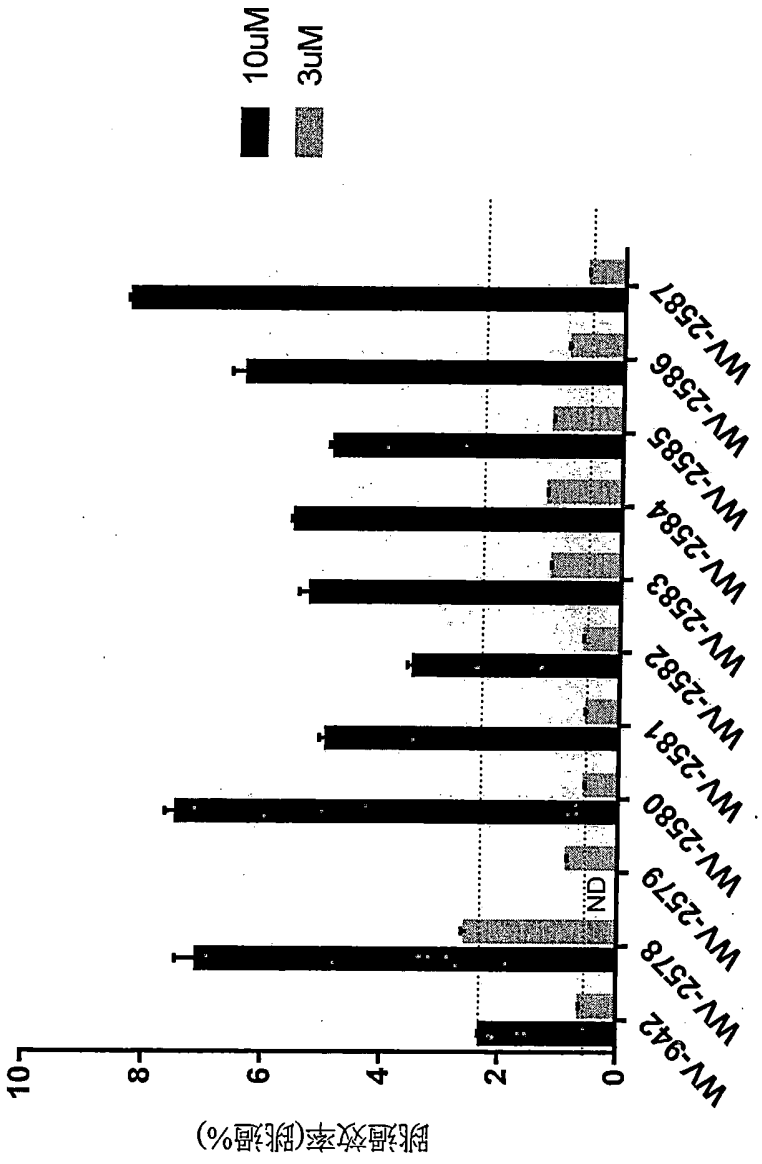
【圖33】


10uM
3uM
1uM
跳過效率(跳過%)
0
10
20
30
40
50
WV-3028
WV-2530
WV-3120
WV-2531
WV-2528
WV-3152
WV-3153
WV-942
PMO
neg
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU
UCAAGGAAGGCAUUUCU

【圖34】

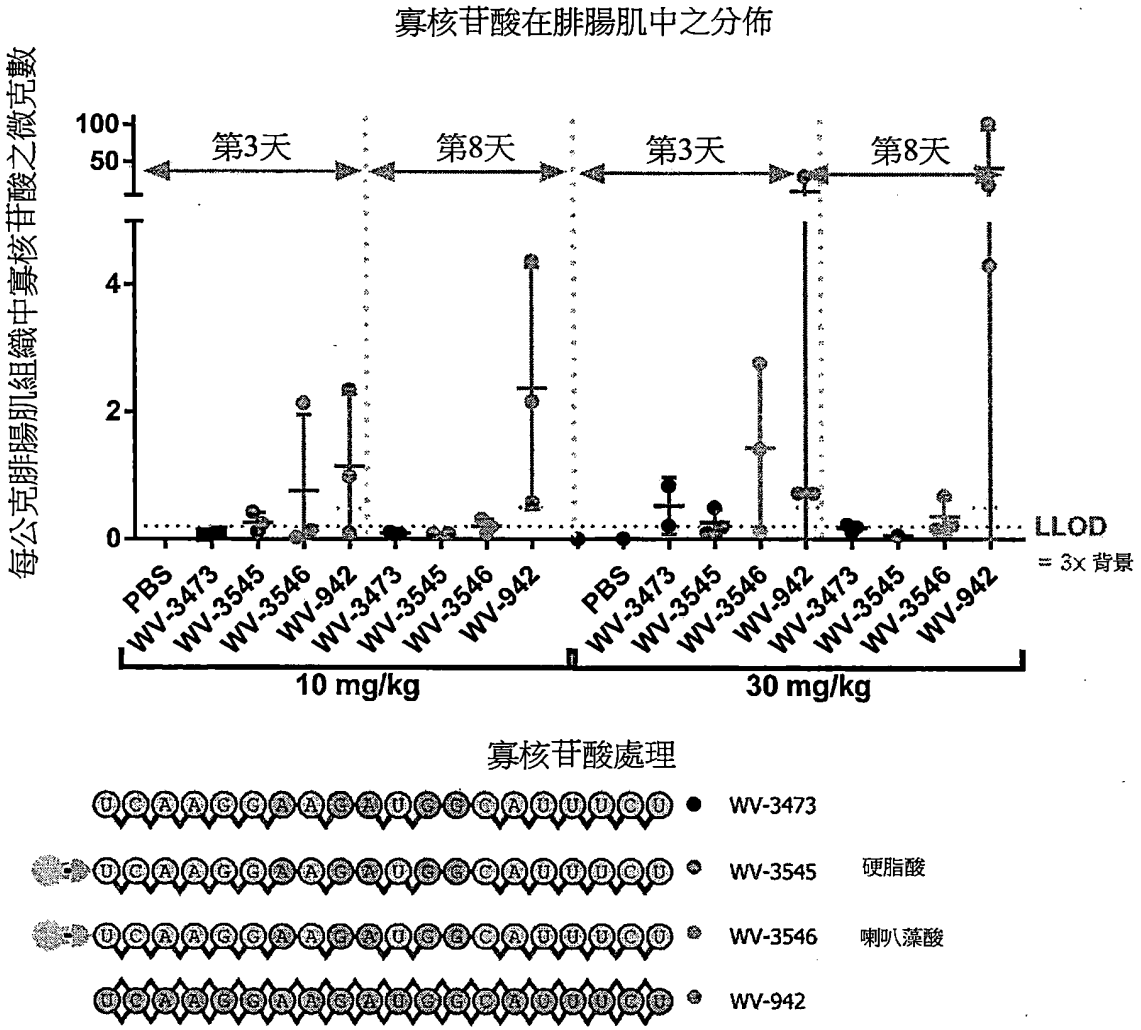

WV-942
WV-2668
WV-2669
WV-2798
WV-2799
WV-2800
WV-3046
WV-3047
WV-3051
WV-3052
WV-3054
WV-3055
WV-3058
WV-3059
WV-3060
WV-3061
5'
3'
10 μM自主實驗
跳過效率(跳過%)
0
2
4
6
8
10
neg
WV-942
WV-2668
WV-2669
WV-2798
WV-2799
WV-2800
WV-3046
WV-3047
WV-3051
WV-3052
WV-3054
WV-3055
WV-3058
WV-3059
WV-3060
WV-3061

【圖36】

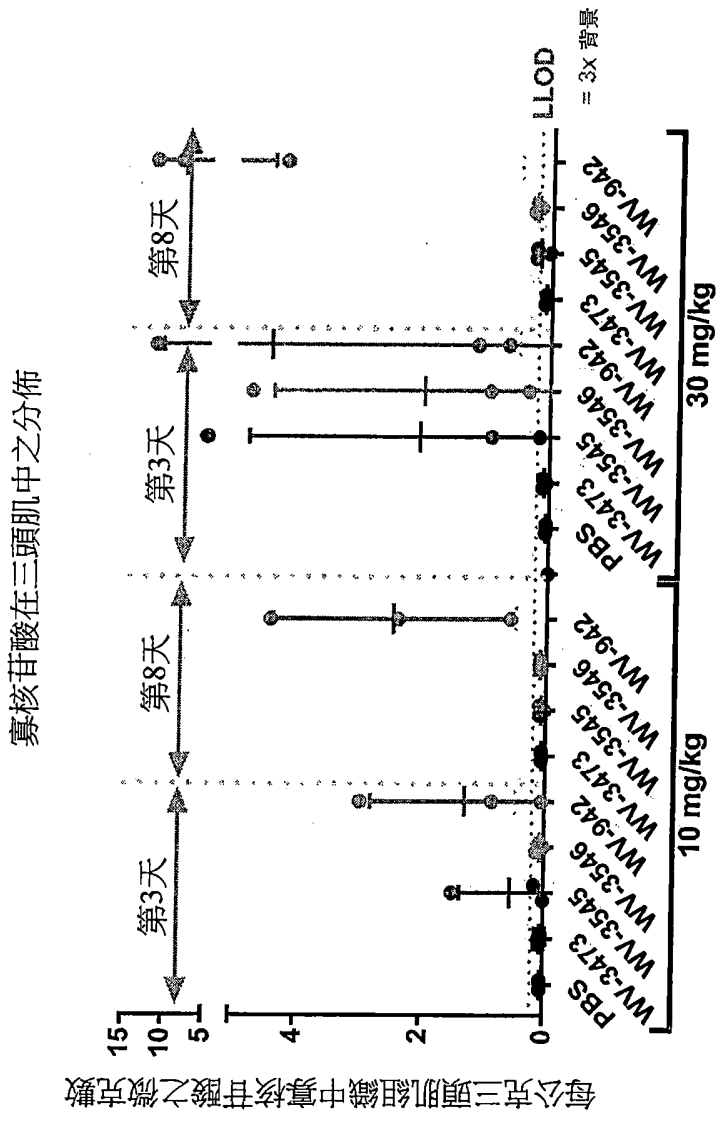

10uM
3uM
跳過效率(跳過%)
0
2
4
6
8
10
ND
WV-942
WV-2578
WV-2579
WV-2580
WV-2581
WV-2582
WV-2583
WV-2584
WV-2585
WV-2586
WV-2587

【圖37】

C200522DA.pdf

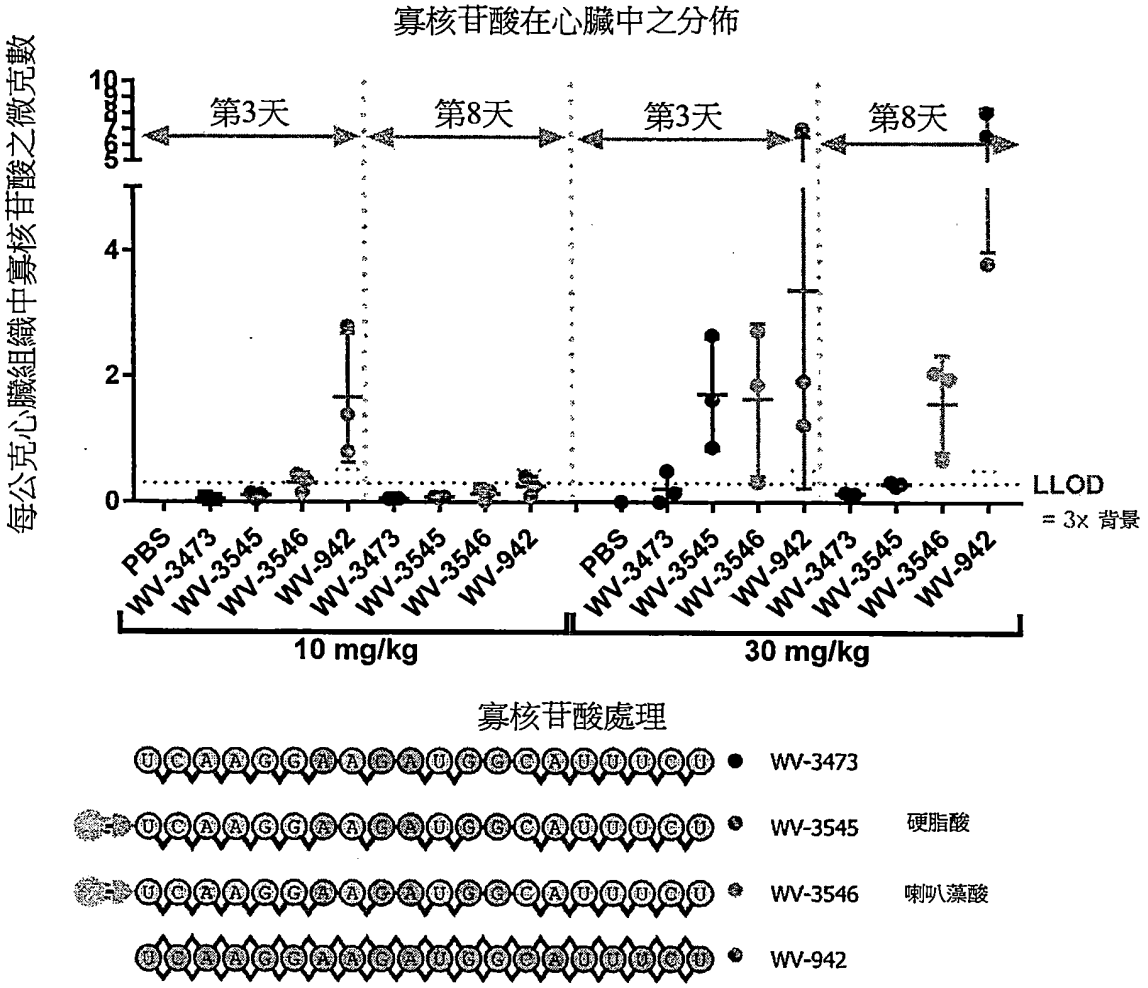


【圖38A】


寡核苷酸在三頭肌中之分佈
每公克三頭肌組織中寡核苷酸之微克數
第3天
第8天
第3天
第8天
LLOD
= 3x 背景
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942
10 mg/kg
30 mg/kg
寡核苷酸處理
WV-3473
WV-3545
硬脂酸
WV-3546
喇叭藻酸
WV-942

【圖38B】

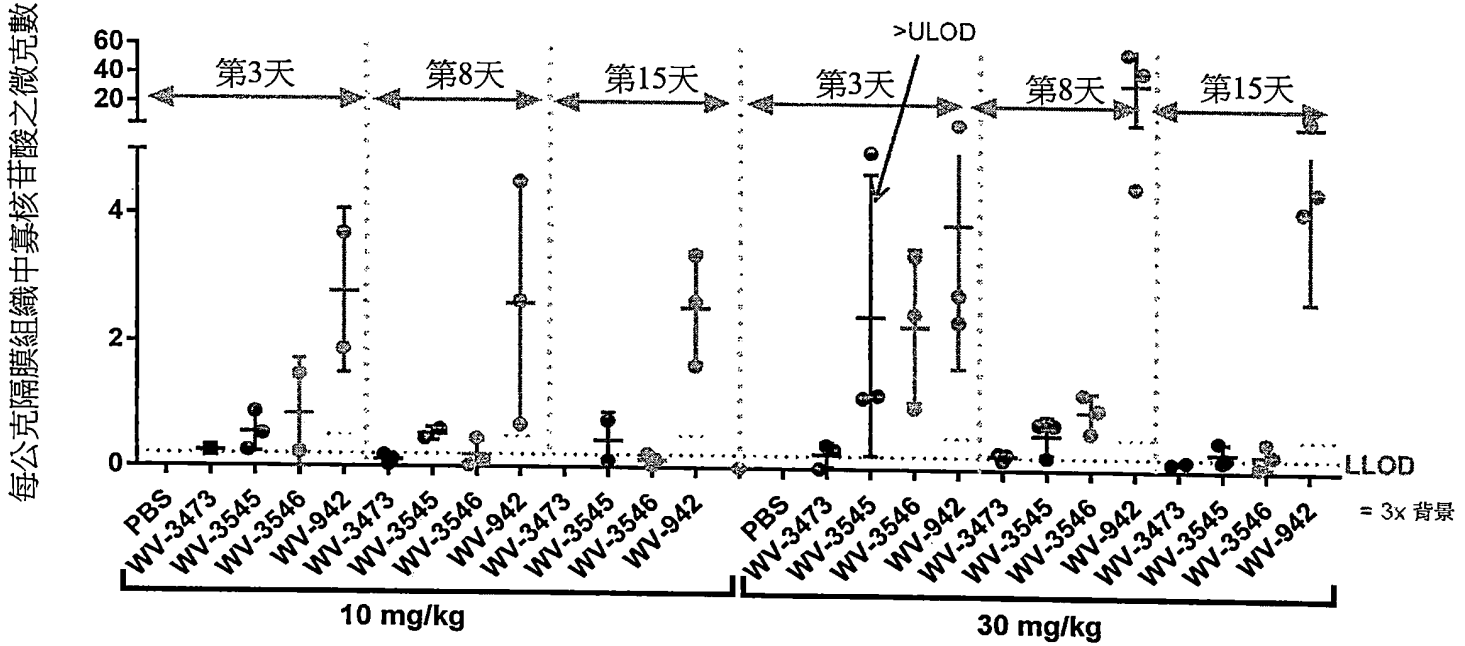
C200522DA.pdf



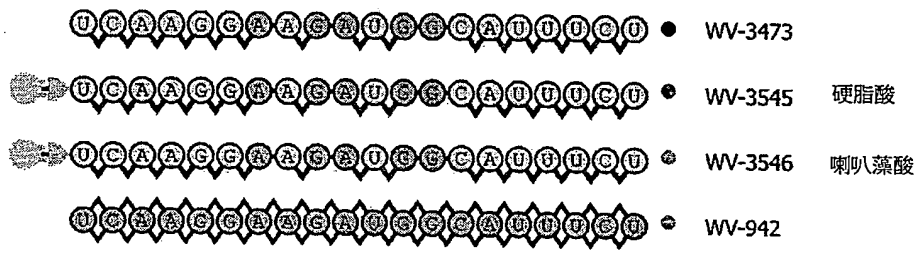
【圖38C】

C200522DA.pdf

寡核苷酸在隔膜中之分佈



寡核苷酸處理



【圖38D】