(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109462995 A
(43)申请公布日 2019.03.12

(21)申请号 201780040364.4

(22)申请日 2017.05.03

(30)优先权数据
62/331,961 2016.05.04 US
62/405,810 2016.10.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/030777 2017.05.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/192679 EN 2017.11.09

(71)申请人 波涛生命科学有限公司
地址 新加坡新加坡城

(72)发明人 钱德拉·瓦尔格赛
詹森·敬新·张
塞瑟马达范·迪瓦卡拉梅农
大卫·查尔斯·唐奈·巴特勒
陆根良 娜奥基·艾娃莫托
杨海林
玛丽亚·大卫·弗兰克-卡梅涅茨基
苏布拉马尼安·马拉潘

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 刘振佳 郑斌

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2010.01)
C12Q 1/6883(2018.01)
C12Q 1/6886(2018.01)
C12N 15/11(2006.01)

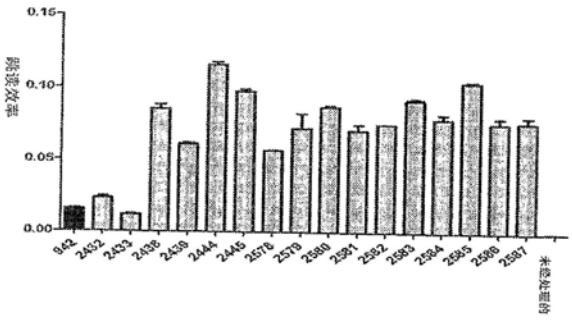
权利要求书4页 说明书533页 附图44页

(54)发明名称

生物活性剂的方法和组合物

(57)摘要

在一些实施例中，本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法，其中所述组合物包含生物活性剂和脂质。在各种实施例中，脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酰。在一些实施例中，组合物和方法可用于将生物活性剂递送到特定细胞或组织，例如肌细胞或组织。



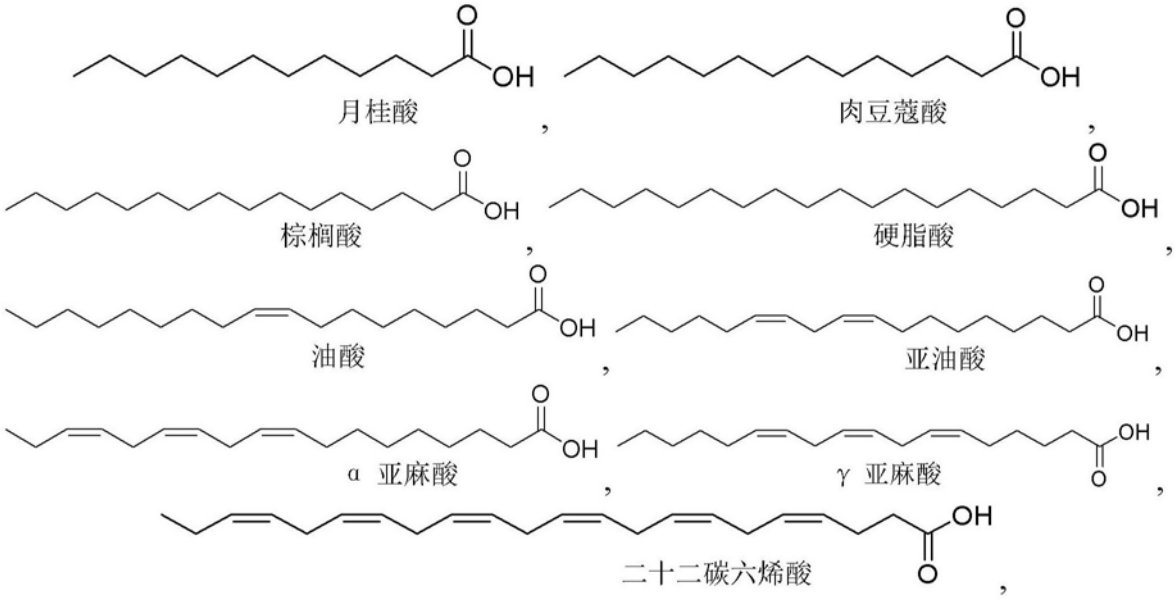


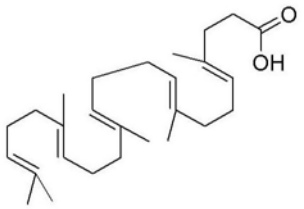
CN 109462995 A

1.一种组合物,其包含脂质和生物活性剂。

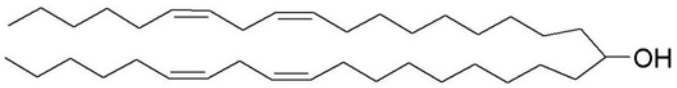
2.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于所述组合物将生物活性剂递送到细胞内。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质:





，和



。

4.根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质,

其中所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代,

其中所述生物活性剂选自:小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物是包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述多种寡核苷酸共享:

1)共同的碱基序列;

2)共同的主链键合模式;和

3)共同的主链磷修饰模式;

其中所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合。

6.根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其包含脂质和多种寡核苷酸,所述寡核苷酸共享:

1)共同的碱基序列;

2)共同的主链键合模式;和

3)共同的主链磷修饰模式;

其中:

b.所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学；

c.所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合；和

d.所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且个别地与靶向化合物或部分缀合。

7.根据权利要求6所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的肌细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与肌肉疾病、病症或状况相关。

8.根据权利要求7所述的组合物，其中所述肌肉疾病、病症或状况是DMD。

9.根据权利要求8所述的组合物，其中所述组合物中的寡核苷酸提供肌营养不良蛋白的外显子51的外显子跳读。

10.根据权利要求6所述的组合物，其中所述多种寡核苷酸在五个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。

11.根据权利要求10所述的组合物，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

12.根据权利要求10所述的组合物，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

13.根据权利要求12所述的组合物，其中所述多种寡核苷酸的序列包含以下任意种的序列或由以下任意种的序列组成：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2531、WV-2533、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。

14.根据权利要求12所述的组合物，其中所述多种寡核苷酸具有以下结构：

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

其中：

A^c为寡核苷酸链([H]$_b$-Ac为寡核苷酸)；

a为1-1000；

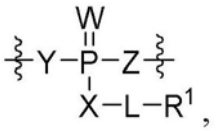
b为1-1000；

每个L^{LD}独立地为共价键或者任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为T^{LD}或选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

每个R^{LD}独立地为任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N

(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

T^{LD}具有以下结构：



W为O、S或Se；

X、Y和Z各自独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$--SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-C≡C-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$--SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

-Cy-为选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环；并且

每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团。

15.根据权利要求14所述的组合物，其中所述寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键合。

16.一种将寡核苷酸递送到人受试者中的肌细胞或组织的方法，其包括：

(a)提供根据前述权利要求中任一项所述的组合物；和

(b)将组合物施用于人受试者，使得寡核苷酸被递送到受试者中的肌细胞或组织。

17.一种调节细胞中基因的转录物或基因产物水平的方法，所述方法包括使细胞与根据前述权利要求中任一项所述的组合物接触的步骤，其中所述生物活性剂能够调节所述转录物或基因产物的水平。

18.一种通过提供根据前述权利要求中任一项所述的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，用于治疗受试者中选自癌症，增殖性疾病、病症或状况，代谢疾病、病症或状况，炎性疾病、病症或状况以及病毒感染的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

19.一种调节细胞中的外显子跳读量的方法，所述方法包括使细胞与根据前述权利要求中任一项所述的组合物接触，其中所述生物活性剂能够调节外显子跳读的量。

20.一种调节细胞中的外显子跳读量的方法，所述方法包括使细胞与根据前述权利要求中任一项所述的组合物接触，其中所述生物活性剂能够调节DMD的外显子51的外显子跳

读量。

21.一种本公开内容中所述的化合物、组合物或方法、或其任何组合，或者实施例1-432中任何一个的化合物、组合物或方法。

生物活性剂的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2016年5月4日提交的美国临时申请号62/331,961、以及于2016年10月7日提交的美国临时申请号62/405,810的优先权,所述美国临时申请各自的全部内容以引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 许多生物活性剂不能被有效地递送到它们的靶位置,例如,细胞、组织、器官等,从而限制了它们作为治疗剂的用途。本领域长期以来存在将生物活性剂高效地和/或有效地递送到此类靶位置的需要。本领域长期以来特别存在将生物活性剂高效地和/或有效地递送到细胞内(即,细胞内位点)的需要。

发明内容

[0004] 除了其它以外,本公开内容涵盖以下认识:脂质可令人惊讶地实现和/或促进生物活性剂对其靶位置(例如细胞、组织、器官等)的递送。在一些实施例中,脂质可用于有效地改善生物活性剂对其在受试者(例如哺乳动物或人受试者等)中的靶位置的递送。本公开内容特别证明了生物活性剂的高效和/或有效递送到细胞内(即,细胞内位置)的惊人成果。在一些实施例中,本公开内容还证明了脂质可改善生物活性剂的许多性质,例如药代动力学(例如半衰期)、活性、免疫原性等的惊人成果。例如,在一些实施例中,本公开内容证明了例如通过调节由TLR9介导的免疫应答,脂质可用于有效地改善生物活性剂的免疫特性。

[0005] 根据本文提供的发现,本领域技术人员将了解,脂质的使用可允许或促进生物活性剂特别是对细胞内位置的递送。此外,根据本文提供的发现,本领域技术人员将了解,如本文所述的脂质的使用可允许或促进有效量和/或所需量的生物活性剂对其靶位置的递送,使得例如,在一些实施例中,在靶位置处实现了与不存在脂质的情况下施用生物活性剂时观察到的相比可比较或更高水平的生物活性剂,即使伴随脂质可施用比不伴随脂质更低量的生物活性剂。可替代地或另外地,根据本文提供的发现,本领域技术人员将了解,相对于适当的对照(例如,当不存在脂质的情况下可比较地施用生物活性剂例如寡核苷酸时观察到的水平),如本文所述的脂质的使用可允许或促进改善的分布(即,与在非靶位置处相比,在靶位置处生物活性剂的相对水平增加)。此外,根据本文提供的发现,本领域技术人员将了解,相对于相对对照(例如,脂质的不存在),如本文所述的脂质的使用可允许或促进改善的功效和/或低毒性,例如,在一些实施例中,改善的性质(例如,活性、药代动力学等)可允许更低的单位剂量和/或更不频繁的施用;在一些实施例中,需要时,改善的性质和/或更低的毒性(例如,改善的药代动力学,由TLR9介导的不需要的免疫应答)可允许更高的单位剂量和/或更频繁的施用。再进一步地,根据本文提供的发现,本领域技术人员将了解,如本文所述的脂质的使用可致使否则已视为不适合于治疗用途的生物活性剂成功用于治疗各种疾病、病症和/或状况。

[0006] 在一些实施例中,本公开内容涵盖了某些令人惊讶的发现,包括某些脂质在将生

物活性剂递送到特定类型的细胞和组织方面特别有效，所述细胞和组织包括但不限于在肝外(例如，肝外)的细胞和组织，包括但不限于肌细胞和组织。在一些实施例中，本公开内容提供了在将生物活性剂递送到例如心脏的肌细胞和组织、横膈膜、骨骼肌细胞和组织、腓肠肌、四头肌、三头肌和/或平滑肌细胞和组织等方面令人惊讶地有效的技术(化合物、组合物、方法等)。

[0007] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物。许多脂质可用于根据本公开内容提供的技术中。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0008] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物。许多脂质可用于根据本公开内容提供的技术中。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些

实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

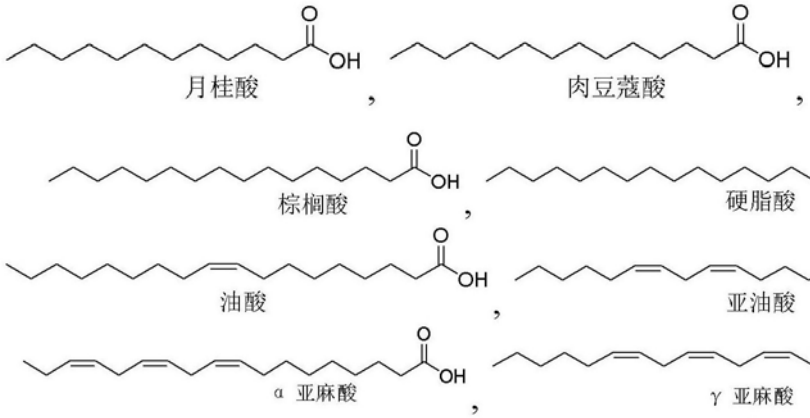
[0009] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物。许多脂质可用于根据本公开内容提供的技术中。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或

部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

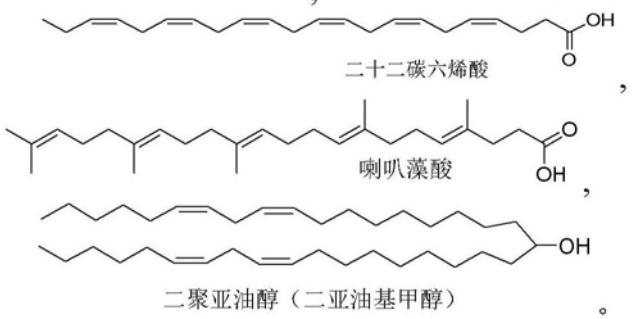
[0010] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个$_{1-4}$脂肪族基团取代。在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。

[0011] 在一些实施例中，本公开内容涉及包含生物活性剂和选自以下的脂质的组合物：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸(turbinaric acid)和二亚油基。在一些实施例中，脂质具有以下任一种的结构：

[0012]



[0013]



[0014] 在一些实施例中，脂质与生物活性剂缀合。本领域普通技术人员将了解，各种技术可用于将脂质与根据本公开内容的生物活性剂缀合。在一些实施例中，脂质不与生物活性剂缀合。

[0015] 根据本公开内容，各种生物活性剂可有效地递送到其靶。在一些实施例中，生物活

性剂选自:小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。在一些实施例中,核酸包含以下中的一种或多种:核苷酸(例如,天然核苷酸、经修饰的核苷酸、核苷酸类似物等)。在一些实施例中,核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如,针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。在一些实施例中,生物活性剂是寡核苷酸。在一些实施例中,本公开内容提供了包含寡核苷酸和脂质的组合物。除了其它以外,此类组合物在将寡核苷酸递送到其靶位置,在一些实施例中,将寡核苷酸递送到在靶位置处的细胞内方面令人惊讶地有效。在一些实施例中,所提供的技术在将寡核苷酸递送到肌细胞、组织等方面令人惊讶地有效。在一些实施例中,所提供的化合物,例如与脂质缀合的寡核苷酸,具有出乎意料地改善的性质,例如改善的活性、改善的药代动力学、降低的毒性(例如,降低的不需要的免疫应答)、改善的对靶(例如,细胞、组织、器官、生物等)的递送等。在一些实施例中,寡核苷酸是专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425,以及美国专利号9,243,245;9,249,416;9,175,286;9,234,198;8,895,309;8,741,863;8,097,596;5,854,223;5,756,476;和8,871,918中描述的寡核苷酸;寡核苷酸和寡核苷酸组合物,所述专利各自以引用的方式并入本文。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中,对于包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸,所提供的组合物是此类寡核苷酸的立体无规组合物,其中每个手性核苷酸间键合的立体化学是不受控制的。在一些实施例中,无需专门努力,例如通过手性助剂等,通过寡核苷酸合成制备立体无规组合物,以控制每个手性核苷酸间键合的立体化学。在一些实施例中,对于包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸,所提供的组合物是此类寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中至少一个手性核苷酸间键合的立体化学是受控制的。在一些实施例中,独立地控制每个手性核苷酸间键合的立体化学,并且所提供的组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,一个或多个手性核苷酸间键合的立体化学是受控制的(手性控制的核苷酸间键合),而一个或多个手性核苷酸间键合的立体化学是不受控制的(立体无规/非手性控制的核苷酸间键合),并且所提供的组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物可通过寡核苷酸合成来制备,所述寡核苷酸合成包括使用例如专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425中描述的技术立体选择性地形成一个或多个或所有手性核苷酸间键合,所述专利各自的技术都以引用的方式并入本文。在一些实施例中,所提供的组合物包含专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425中描述的手性控制的寡核苷酸组合物,其各自以引用的方式并入本文的手性控制的寡核苷酸组合物和脂质。在一些实施例中,脂质与包含立体化学控制的核苷酸间键合的寡核苷酸缀合。

[0016] 在一些实施例中,本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,所述多种寡核苷酸共享:

[0017] 1)共同的碱基序列;

[0018] 2)共同的主链键合模式;和

[0019] 3)共同的主链磷修饰模式;

[0020] 其中:

[0021] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，并且组合物中多种寡核苷酸的水平是预先确定的；

[0022] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质缀合；和

[0023] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与靶组分缀合。

[0024] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[0025] 1)共同的碱基序列；

[0026] 2)共同的主链键合模式；和

[0027] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0028] 其中：

[0029] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，并且共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式；和共同的主链磷修饰模式的组合物中至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学；

[0030] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质缀合；和

[0031] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与靶组分缀合。

[0032] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸具有以下结构：

[0033] A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}，

[0034] 其中：

[0035] A^c为生物活性剂；

[0036] a为1-1000；

[0037] b为1-1000；

[0038] 每个L^{LD}独立地为接头部分或共价键；和

[0039] 每个R^{LD}独立地为脂质部分或靶向组分。

[0040] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸具有以下结构：

[0041] A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}，

[0042] 其中：

[0043] A^c为生物活性剂；

[0044] a为1-1000；

[0045] b为1-1000；

[0046] 每个L^{LD}独立地为接头部分；和

[0047] 每个R^{LD}独立地为脂质部分或靶向组分，其中至少一个R^{LD}为脂质部分。

[0048] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸具有以下结构：

[0049] A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}，

[0050] 其中：

[0051] A^c为生物活性剂；

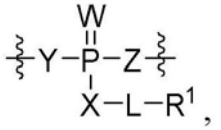
[0052] a为1-1000；

[0053] b为1-1000；

[0054] 每个L^{LD}独立地为共价键或者任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为T^{LD}或选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[0055] 每个R^{LD}独立地为任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[0056] T^{LD}具有以下结构：

[0057] 

[0058] W为O、S或Se；

[0059] X、Y和Z各自独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[0060] L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[0061] R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[0062] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[0063] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[0064] -Cy-为选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环；并且

[0065] 每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团。

[0066] 在一些实施例中，A^c为寡核苷酸链（$[H]_b$-A^c为寡核苷酸）。在一些实施例中，$[H]_b$-A^c为任何表的寡核苷酸。在一些实施例中，H-A^c为小分子。在一些实施例中，H-A^c为肽。在一些实施例中，H-A^c为蛋白质。

[0067] 在一些实施例中，T^{LD}中的P为P*。在一些实施例中，缀合物具有$[(A^c)_a$-$L^{LD}]_b$-R^{LD}的结构。在一些实施例中，缀合物具有$(A^c)_a$-L^{LD}-R^{LD}的结构。在一些实施例中，a为1-100。在一些实施例中，a为1-50。在一些实施例中，a为1-40。在一些实施例中，a为1-30。在一些实施例中，a为1-20。在一些实施例中，a为1-15。在一些实施例中，a为1-10。在一些实施例中，a为1-9。在一些实施例中，a为1-8。在一些实施例中，a为1-7。在一些实施例中，a为1-6。在一些实施例中，a为1-5。在一些实施例中，a为1-4。在一些实施例中，a为1-3。在一些实施例中，a为1-2。在一些实施例中，a为1。在一些实施例中，a为2。在一些实施例中，a为3。在一些实施例中，a为4。在一些实施例中，a为5。在一些实施例中，a为6。在一些实施例中，a为7。在一些实施例中，a为8。在一些实施例中，a为9。在一些实施例中，a为10。在一些实施例中，a大于10。在一些实施例中，b为1-100。在一些实施例中，b为1-50。在一些实施例中，b为1-40。在一些实施例中，b为1-30。在一些实施例中，b为1-20。在一些实施例中，b为1-15。在一些实施例中，b为1-10。在一些实施例中，b为1-9。在一些实施例中，b为1-8。在一些实施例中，b为1-7。在一些实施例中，b为1-6。在一些实施例中，b为1-5。在一些实施例中，b为1-4。在一些实施例中，b为1-3。在一些实施例中，b为1-2。在一些实施例中，b为1。在一些实施例中，b为2。在一些实施例中，b为3。在一些实施例中，b为4。在一些实施例中，b为5。在一些实施例中，b为6。在一些实施例中，b为7。在一些实施例中，b为8。在一些实施例中，b为9。在一些实施例中，b为10。在一些实施例中，b大于10。在一些实施例中，缀合物具有A^c-L^{LD}-R^{LD}的结构。在一些实施例中，A^c通过其糖、碱基和/或核苷酸间键合部分中的一个或多个缀合。在一些实施例中，A^c通过其5'-OH(5'-O-)缀合。在一些实施例中，A^c通过其3'-OH(3'-O-)缀合。在一些实施例中，在缀合之前，A^c-$(H)_b$(b为1-1000的整数，取决于A^c的化合价)是如本文所述的寡核苷酸，例如，任何一个表中描述的寡核苷酸之一。在一些实施例中，L^{LD}为-L-。在一些实施例中，L^{LD}包含硫代磷酸酯基团。在一些实施例中，L^{LD}为-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-O-。在一些实施例中，-C(O)NH末端与R^{LD}连接，并且-O-末端例如通过5'或3'末端与寡核苷酸连接。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}或C_{25}至C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}或C_{80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-70}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-70}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-60}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-60}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-50}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-50}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-40}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-40}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10-30}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{20-30}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、或C_{25}至C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}或C_{80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10-80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-80}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10-70}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-70}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取

代的C_{10-60}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-60}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10-50}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-50}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10-40}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-40}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10-30}脂肪族。在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{20-30}脂肪族。

[0068] 在一些实施例中，多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合(手性控制的核苷酸间键合)共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在两个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在三个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在四个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在五个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在六个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在七个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在八个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在九个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在十个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在11个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在12个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在13个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在14个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在15个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在10％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在20％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在30％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在40％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在50％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在60％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在70％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在80％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在90％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在95％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在96％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在97％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在98％或更多的手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，它们在每个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。如本领域普通技术人员容易了解并举例说明的，其中多种寡核苷酸共享相同立体化学的手性核苷酸间键合可独立地为Rp或Sp，例如，在第一手性核苷酸间键合处，多种寡核苷酸都是Rp，而在第二个位置处时，它们都是Sp(RpSp；根据需要也可为RpRp、SpSp或SpRp)。

[0069] 在一些实施例中，共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式；和共同的主链磷修饰模式的提供的组合物中至少1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中，百分比为至少0.5％。在一些实施例中，百分比

为至少1%。在一些实施例中，百分比为至少2%。在一些实施例中，百分比为至少3%。在一些实施例中，百分比为至少4%。在一些实施例中，百分比为至少5%。在一些实施例中，百分比为至少6%。在一些实施例中，百分比为至少7%。在一些实施例中，百分比为至少8%。在一些实施例中，百分比为至少9%。在一些实施例中，百分比为至少10%。在一些实施例中，百分比为至少20%。在一些实施例中，百分比为至少30%。在一些实施例中，百分比为至少40%。在一些实施例中，百分比为至少50%。在一些实施例中，百分比为至少60%。在一些实施例中，百分比为至少70%。在一些实施例中，百分比为至少75%。在一些实施例中，百分比为至少80%。在一些实施例中，百分比为至少81%。在一些实施例中，百分比为至少82%。在一些实施例中，百分比为至少83%。在一些实施例中，百分比为至少84%。在一些实施例中，百分比为至少85%。在一些实施例中，百分比为至少86%。在一些实施例中，百分比为至少87%。在一些实施例中，百分比为至少88%。在一些实施例中，百分比为至少89%。在一些实施例中，百分比为至少90%。在一些实施例中，百分比为至少91%。在一些实施例中，百分比为至少92%。在一些实施例中，百分比为至少93%。在一些实施例中，百分比为至少94%。在一些实施例中，百分比为至少95%。在一些实施例中，百分比为至少96%。在一些实施例中，百分比为至少97%。在一些实施例中，百分比为至少98%。在一些实施例中，百分比为至少99%。

[0070] 在一些实施例中，例如相对于共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式，但在一个或多个手性核苷酸间键合处不共享相同的立体化学的寡核苷酸，共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式以及在一个或多个手性核苷酸间键合处相同的立体化学的寡核苷酸是富集的。在一些实施例中，如本领域普通技术人员理解的，富集来自一种或多种提供的技术的使用，所述技术使得能够立体选择性(手性控制)形成每个核苷酸间键合，其中所述寡核苷酸具有相同的立体化学。

[0071] 在一些实施例中，与其中核苷酸间键合无一是手性控制的寡核苷酸的立体无规制剂(共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式以及在一个或多个手性核苷酸间键合处相同的立体化学的寡核苷酸通常被视为具有共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链磷修饰模式的寡核苷酸的$1/2^n$部分，其中n为其中所述寡核苷酸共享相同的立体化学的手性核苷酸间键合的数目，并且共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式，但不具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸通常被视为具有共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链磷修饰模式的寡核苷酸的$[1-(1/2^n)]$部分)相比，共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式以及在一个或多个手性核苷酸间键合处相同的立体化学的寡核苷酸富集至少5倍(此类寡核苷酸具有共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链磷修饰模式的寡核苷酸的$5*(1/2^n)$部分，其中n为其中此类寡核苷酸共享相同的立体化学的核苷酸间键合的数目；或共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式，但在一个或多个手性核苷酸间键合处不共享相同的立体化学的寡核苷酸不超过共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链磷修饰模式的寡核苷酸的$[1-(1/2^n)]/5$)。在一些实施例中，富集至少20倍。在一些实施例中，富集至少30倍。在一些实施例中，富集至少40倍。在一些实施例中，富集至少50倍。在一些实施例中，富集至少60倍。在一些实施例中，富集至少70倍。在一些实施例中，富集至少80倍。在一些实施例中，富集至少90倍。在一些实施例

中，富集至少100倍。在一些实施例中，富集至少200倍。在一些实施例中，富集至少300倍。在一些实施例中，富集至少400倍。在一些实施例中，富集至少500倍。在一些实施例中，富集至少600倍。在一些实施例中，富集至少700倍。在一些实施例中，富集至少800倍。在一些实施例中，富集至少900倍。在一些实施例中，富集至少1,000倍。在一些实施例中，富集至少2,000倍。在一些实施例中，富集至少4,000倍。在一些实施例中，富集至少8,000倍。在一些实施例中，富集至少10,000倍。在一些实施例中，富集至少20,000倍。在一些实施例中，富集至少$(1.5)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.6)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.7)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.1)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.8)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.9)^n$。在一些实施例中，富集至少2^n。在一些实施例中，富集至少3^n。在一些实施例中，富集至少4^n。在一些实施例中，富集至少5^n。在一些实施例中，富集至少6^n。在一些实施例中，富集至少7^n。在一些实施例中，富集至少8^n。在一些实施例中，富集至少9^n。在一些实施例中，富集至少10^n。在一些实施例中，富集至少15^n。在一些实施例中，富集至少20^n。在一些实施例中，富集至少25^n。在一些实施例中，富集至少30^n。在一些实施例中，富集至少40^n。在一些实施例中，富集至少50^n。在一些实施例中，富集至少100^n。在一些实施例中，通过共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式以及在一个或多个手性核苷酸间键合处相同的立体化学的寡核苷酸部分的增加来测量富集。在一些实施例中，通过共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式、共同的主链磷修饰模式，但在一个或多个手性核苷酸间键合处不共享相同的立体化学的的寡核苷酸部分降低来测量富集。

[0072] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中特定类型的寡核苷酸是结构上相同的(包括立体化学)，并且与寡核苷酸的立体无规制剂(特定类型的寡核苷酸通常被认为具有含有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸的$1/2^n$部分，其中n为手性核苷酸间键合的数目，并且具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式，但不具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸通常被视为具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸的$[1-(1/2^n)]$部分)相比，富集至少5倍(特定类型的寡核苷酸具有含有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸的$5*(1/2^n)$部分，其中n为手性核苷酸间键合的数目；或者具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式，但不具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸通常不超过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸的$[1-(1/2^n)]/5$)。在一些实施例中，富集至少20倍。在一些实施例中，富集至少30倍。在一些实施例中，富集至少40倍。在一些实施例中，富集至少50倍。在一些实施例中，富集至少60倍。在一些实施例中，富集至少70倍。在一些实施例中，富集至少80倍。在一些实施例中，富集至少90倍。在一些实施例中，富集至少100倍。在一些实施例中，富集至少200倍。在一些实施例中，富集至少300倍。在一些实施例中，富集至少400倍。在一些实施例中，富集至少500倍。在一些实施例中，富集至少600倍。在一些实施例中，富集至少700倍。在一些实施例中，富集至少800倍。在一些实施例中，富集至少900倍。在一些实施例中，富集至少1,000倍。在一些实施例中，富集至少2,000倍。在一些实施例中，富集至少4,000倍。在一些实施例中，富集至少8,000倍。在一些实施例中，富集至少10,000倍。在一些实施例中，富集至少20,000倍。在一些实施例中，富集至少$(1.5)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.6)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.7)^n$。在一些实施

例中，富集至少$(1.1)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.8)^n$。在一些实施例中，富集至少$(1.9)^n$。在一些实施例中，富集至少2^n。在一些实施例中，富集至少3^n。在一些实施例中，富集至少4^n。在一些实施例中，富集至少5^n。在一些实施例中，富集至少6^n。在一些实施例中，富集至少7^n。在一些实施例中，富集至少8^n。在一些实施例中，富集至少9^n。在一些实施例中，富集至少10^n。在一些实施例中，富集至少15^n。在一些实施例中，富集至少20^n。在一些实施例中，富集至少25^n。在一些实施例中，富集至少30^n。在一些实施例中，富集至少40^n。在一些实施例中，富集至少50^n。在一些实施例中，富集至少100^n。在一些实施例中，通过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸部分的增加来测量富集。在一些实施例中，通过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式，但在具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸中不具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸部分的降低来测量富集。

[0073] 在一些实施例中，组合物还包含靶向组分。靶向组分可与脂质或生物活性剂缀合或不缀合。在一些实施例中，靶向组分与生物活性剂缀合。在一些实施例中，生物活性剂与脂质和靶向组分两者缀合。可根据本公开内容使用各种靶向组分，例如脂质、抗体、肽、碳水化合物等。

[0074] 在一些实施例中，本公开内容涵盖了包含脂质和生物活性剂的组合物的用途。在一些实施例中，本公开内容提供了用于将生物活性剂递送到靶位置的方法，其包括施用提供的组合物。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到肌细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到组织内的细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到器官内的细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到受试者内的细胞内，其包括将所提供的组合物施用于受试者。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到细胞质内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到核内。

[0075] 在一些实施例中，本公开内容涉及与将生物活性剂递送到肌细胞或组织、或者哺乳动物(例如，人受试者)中的肌细胞或组织有关的方法，所述方法涉及包含生物活性剂和脂质、以及选自以下的任何一种或多种另外的组分的组合物的使用：多核苷酸、染料、嵌入试剂(例如吖啶)、碳酸酐酶抑制剂、交联剂(例如补骨脂素、或丝裂霉素C)、卟啉(例如TPPC4、泰克萨菲瑞(texaphyrin)或Sapphyrin)、多环芳烃(例如吩嗪或二氢吩嗪)、人工核酸内切酶、螯合剂、EDTA、烷化剂、磷酸盐、氨基、巯基、PEG(例如PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚氨基、烷基、被取代的烷基、放射性标记的标记物、酶、半抗原(例如生物素)、转运/吸收促进剂(例如阿司匹林、维生素E或叶酸)、合成的核糖核酸酶、蛋白质例如糖蛋白、或肽例如对于共配体具有特异性亲和力的分子、或抗体例如抗体、激素、激素受体、非肽种类、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施

例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物或与包含生物活性剂和脂质的组合物相关的方法，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述组合物适合于将寡核苷酸递送到肌细胞或组织、或者哺乳动物(例如，人受试者)中的肌细胞或组织。在一些实施例中，生物活性剂是包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸，并且所提供的组合物是寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，生物活性剂是包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸，并且所提供的组合物是寡核苷酸的非手性控制的寡核苷酸组合物。

[0076] 在一些实施例中，本公开内容涉及将生物活性剂递送到细胞或组织的方法，其中所述方法包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物；并且使细胞或组织与组合物接触；在一些实施例中，本公开内容涉及将生物活性剂施用于受试者的方法，其中所述方法包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物；并且将该组合物施用于受试者。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在各种实施例中，脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施例中，生物活性剂选自：小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。在一些实施例中，核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。在一些实施例中，所提供的组合物是核酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述核酸包含一个或多个手性核苷酸间键合。在各种实施例中，肝外细胞或组织是肌细胞或组织。在各种实施例中，肌细胞或组织在受试者中。在各种实施例中，肌细胞或组织在患有肌肉相关疾病或病症的受试者中。在各种实施例中，肌肉相关病症是肌肉减少症、肌肉运动障碍、肌肉萎缩相关病症、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、由营养不良和疾病引起的骨骼肌退化、与胰岛素依赖性信号传导受损相关的肌肉相关疾病、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌病。在一些实施例中，本公开内容涉及将核酸(作为非限制性例子，寡核苷酸或立体限定的寡核苷酸)施用于受试者中的肌细胞或组织的方法，其中所述受试者患有肌肉-相关疾病或病症，其中所述方法包括以下步骤：提供包含脂质和核酸的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者。

[0077] 在一些实施例中，生物活性剂是寡核苷酸，其序列是或包含与细胞核酸中的靶向元件基本上互补的元件。在一些实施例中，靶向元件是或包含与肌肉疾病、病症或状况相关的序列元件。在一些实施例中，肌肉疾病、病症或状况是DMD。在一些实施例中，细胞核酸是或包含转录物。在一些实施例中，细胞核酸是或包含初级转录物。在一些实施例中，细胞核酸是或包含基因组核酸。

[0078] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和生物活性剂的组合物。

[0079] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和生物活性剂的组合物，其特征在于所述组合物将生物活性剂递送到细胞内。

[0080] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到细胞的细胞质内。

[0081] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到细胞的核内。

[0082] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和生物活性剂的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到细胞内的水平高于对于不存在脂质的生物活性剂所观察到的水平。

[0083] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和生物活性剂的组合物，其中所述组合物的特征在于它将生物活性剂递送到肌细胞内。

[0084] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到肌细胞的细胞质内。

[0085] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到肌细胞的核内。

[0086] 在一些实施例中，组合物的特征在于当施用于受试者时，所述组合物将生物活性剂递送到受试者中的肌细胞。

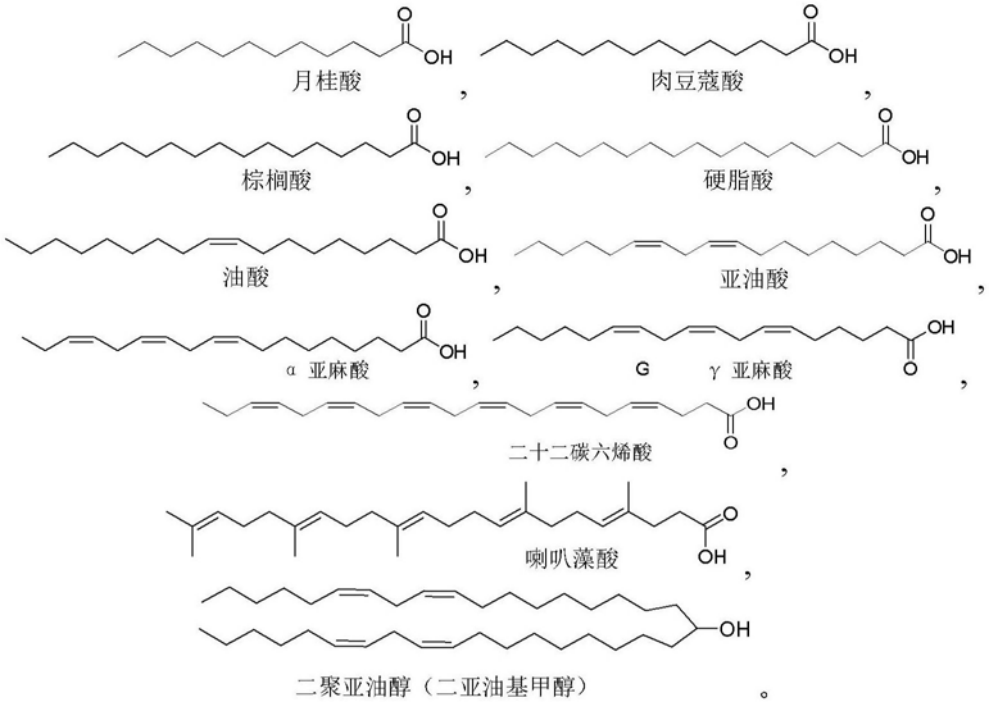
[0087] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到肌细胞的细胞质内。

[0088] 在一些实施例中，组合物将生物活性剂递送到肌细胞的核内。

[0089] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于将生物活性剂递送到肌细胞或组织的组合物，其包含脂质和生物活性剂。

[0090] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和选自以下列表的脂质的组合物：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[0091] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和选自以下的脂质的组合物：

[0092] 

[0093] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物，

[0094] 其中所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，

[0095] 其中所述生物活性剂选自：小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。

[0096] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含核酸和脂质的组合物，其用于将脂质递送到肌细胞或组织。

[0097] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[0098] 1)共同的碱基序列；

[0099] 2)共同的主链键合模式；和

[0100] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0101] 其中所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合。

[0102] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含多种寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[0103] 1)共同的碱基序列；

[0104] 2)共同的主链键合模式；和

[0105] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0106] 其中：

[0107] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学；

[0108] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合；和

[0109] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且个别地与靶向化合物或部分缀合。

[0110] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列。

[0111] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列。

[0112] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述核酸是基因组的。

[0113] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述核酸是基因组的。

[0114] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件是mRNA或其一部分。

[0115] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件是mRNA或其一部分。

[0116] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与疾病或病症相关。

[0117] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与疾病或病症相关。

[0118] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与肌细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与肌肉相关的疾病或病症相关。

[0119] 在一些实施例中，寡核苷酸包含与受试者的肌细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与肌肉相关的疾病或病症相关。

[0120] 在一些实施例中，多种寡核苷酸在五个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。

[0121] 在一些实施例中，多种寡核苷酸在十个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。

[0122] 在一些实施例中，多种寡核苷酸在每个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，使得它们共享共同的主链手性中心模式。

[0123] 在一些实施例中，多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的5'-OH独立地与脂质缀合。

[0124] 在一些实施例中，多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的3'-OH独立地与脂质缀合。

[0125] 在一些实施例中，多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸个别地与脂质缀合。

[0126] 在一些实施例中，多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸个别地与相同的脂质缀合。

[0127] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[0128] 在一些实施例中，本公开内容提供了将寡核苷酸递送到人受试者中的肌细胞或组织的方法，其包括：

[0129] (a)提供任何一个实施例的组合物或方法；和

[0130] (b)将组合物施用于人受试者，使得寡核苷酸被递送到受试者中的肌细胞或组织。

[0131] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于将生物活性剂递送到肌细胞或组织的方

法，其包括制备根据任何一个实施例的组合物，并且用所述组合物处理[接触]细胞或组织。

[0132] 在一些实施例中，本公开内容提供了调节细胞中基因的转录物或基因产物水平的方法，所述方法包括使细胞与根据任何一个实施例的组合物接触的步骤，其中所述生物活性剂能够调节转录物或基因产物的水平。

[0133] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于抑制肌细胞或组织中的基因表达的方法，其包括制备根据任何一个实施例的组合物，并且用所述组合物处理肌细胞或组织。

[0134] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于抑制哺乳动物的肌细胞或组织中的基因表达的方法，其包括制备根据任何一个实施例的组合物，并且将所述组合物施用于哺乳动物。

[0135] 在一些实施例中，本公开内容提供了治疗受试者中由肌细胞或组织中的一种或几种蛋白质的过表达引起的疾病的方法，所述方法包括将根据任何一个实施例的组合物施用于受试者。

[0136] 在一些实施例中，本公开内容提供了治疗受试者中由一种或几种蛋白质的表达减少、抑制或缺失引起的疾病的方法，所述方法包括将根据任何一个实施例的组合物施用于受试者。

[0137] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于在受试者中生成免疫应答的方法，所述方法包括将根据任何一个实施例的组合物施用于受试者，其中所述生物活性化合物是免疫调节核酸。

[0138] 在一些实施例中，本公开内容提供了通过提供任何一个实施例的组合物或方法，并且将所述组合物施用于受试者，用于治疗受试者中选自癌症，增殖性疾病、病症或状况，代谢疾病、病症或状况，炎性疾病、病症或状况以及病毒感染的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[0139] 在一些实施例中，本公开内容提供了调节细胞中的外显子跳读量的方法，所述方法包括使细胞与根据任何一个实施例的组合物接触的步骤，其中所述生物活性剂能够调节外显子跳读的量。

[0140] 在一些实施例中，本公开内容提供了将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法，其包括以下步骤：提供包含试剂和脂质的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[0141] 在一些实施例中，本公开内容提供了治疗受试者的疾病的方法，所述方法包括以下步骤：提供包含试剂和脂质的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质，并且其中所述疾病是本文公开的任何疾病。

[0142] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0143] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0144] 在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。

[0145] 在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0146] 在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分

不饱和脂肪族链。

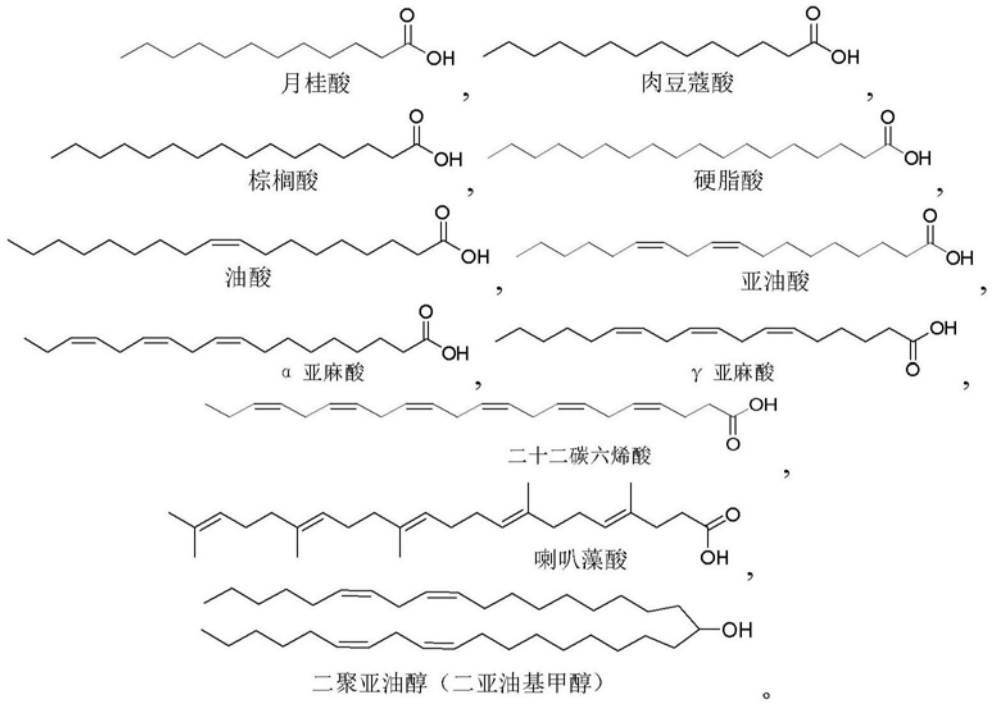
[0147] 在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0148] 在一些实施例中，脂质不包含三环或多环部分。

[0149] 在一些实施例中，脂质具有R^1-COOH的结构，其中R^1为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0150] 在一些实施例中，脂质通过其羧基缀合。

[0151] 在一些实施例中，脂质选自：

[0152] 

[0153] 在一些实施例中，脂质与生物活性剂缀合。

[0154] 在一些实施例中，脂质直接与生物活性剂缀合。

[0155] 在一些实施例中，脂质经由接头与生物活性剂缀合。

[0156] 在一些实施例中，接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[0157] 在一些实施例中，核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、剪接转换寡核苷酸(SSO)、免疫调节核酸、适体、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。

[0158] 在一些实施例中，RNAi试剂是siRNA、shRNA、miRNA、sisiRNA、部分双链体(meroduplex)RNA(mdRNA)、DNA-RNA嵌合体、包含两个错配(或更多个错配)的siRNA、中性siRNA、aiRNA、或者包含末端或内部间隔区的siRNA。

[0159] 在一些实施例中，多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸在相同位置处个别地与相同脂质缀合。

[0160] 在一些实施例中,脂质通过接头与寡核苷酸缀合。

[0161] 在一些实施例中,多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与靶向化合物或部分缀合。

[0162] 在一些实施例中,多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质和靶向化合物或部分缀合。

[0163] 在一些实施例中,多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸在一个末端处独立地与脂质缀合,并且在另一个末端处独立地与靶向化合物或部分缀合。

[0164] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享相同的化学修饰模式。

[0165] 在一些实施例,多种寡核苷酸共享包含一个或多个碱基修饰的相同化学修饰模式。

[0166] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享包含一个或多个糖修饰的相同化学修饰模式。

[0167] 在一些实施例中,共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交,所述转录物含有与肌肉疾病相关联的突变,或者其水平、活性和/或分布与肌肉疾病相关联的突变。

[0168] 在一些实施例中,共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交,并且所述组合物的特征在于当它在转录物剪接系统中与转录物接触时,相对于在选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件下观察到的那种,转录物的剪接是改变的。

[0169] 在一些实施例中,共同的碱基序列与以下的转录物杂交:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

[0170] 在一些实施例中,共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交。

[0171] 在一些实施例中,共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交,并且所述组合物增加由肌营养不良蛋白编码的一种或多种功能性蛋白质或部分功能性蛋白质的产生。

[0172] 在一些实施例中,一种或多种寡核苷酸是一个或多个剪接转换寡核苷酸。

[0173] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含3个或更多个2'-F。

[0174] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含3个或更多个连续的2'-F。

[0175] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个连续的2'-F。

[0176] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个2'-F。

[0177] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含在5'末端处的3个或更多个连续的2'-F。

[0178] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含在3'末端处的前10个核苷酸内的5个或更多个连续的2'-F。

[0179] 在一些实施例中,多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式,其包含在3'末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2'-F。

[0180] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的7个或更多个连续的2’-F。

[0181] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的3个或更多个连续的2’-F、在3’末端处的3个或更多个连续的2’-F、以及在5’末端2’-F和3’末端2’-F修饰之间的3个或更多个2’-OR。

[0182] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的3个或更多个2’-F、在3’末端处的3个或更多个2’-F、以及在5’末端2’-F和3’末端2’-F修饰之间的3个或更多个2’-OR。

[0183] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2’-F。

[0184] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的3个或更多个连续的2’-F。

[0185] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的7个或更多个2’-F。

[0186] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个连续的2’-F。

[0187] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的7个或更多个连续的2’-F。

[0188] 在一些实施例中，多种寡核苷酸包含5’-翼区-核心-翼区-3’结构，其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷，并且核心区域独立地包含3至10个核苷。

[0189] 在一些实施例中，核心包含手性控制的至少一个核苷酸间键合(例如以Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施例中，核心包含至少一个核苷酸间键合(其为以Sp构型的手性控制的硫代磷酸酯和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施例中，每个翼区区域不包含经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心区域包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心核苷后的每个核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含手性控制的至少一个核苷酸间键合(例如以Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施例中，翼区包含至少一个核苷酸间键合(其为以Sp构型的手性控制的硫代磷酸酯)和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施例中，翼区包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心核苷后的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0190] 在一些实施例中，5’翼区区域包含3个或更多个2’-F。

[0191] 在一些实施例中，5’翼区区域包含3个或更多个连续的2’-F。

[0192] 在一些实施例中，5’翼区区域包含10％或更多的2’-F。

[0193] 在一些实施例中，5’翼区区域的每个糖包含2’-F。

[0194] 在一些实施例中，5’翼区区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[0195] 在一些实施例中，5’翼区区域包含3个或更多个连续核苷酸间键合。

[0196] 在一些实施例中，5’翼区区域包含10％或更多的核苷酸间键合。

[0197] 在一些实施例中,5’翼区区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[0198] 在一些实施例中,5’翼区区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[0199] 在一些实施例中,5’翼区区域包含5个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[0200] 在一些实施例中,5’翼区区域包含5个或更多个Rp连续核苷酸间键合。

[0201] 在一些实施例中,5’翼区区域包含10%或更多的Rp核苷酸间键合。

[0202] 在一些实施例中,5’翼区区域的每个核苷酸间键合是Rp。

[0203] 在一些实施例中,3’翼区区域包含3个或更多个2’-F。

[0204] 在一些实施例中,3’翼区区域包含5个或更多个连续的2’-F。

[0205] 在一些实施例中,3’翼区区域包含10%或更多的2’-F。

[0206] 在一些实施例中,3’翼区区域的每个糖包含2’-F。

[0207] 在一些实施例中,3’翼区区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[0208] 在一些实施例中,3’翼区区域包含5个或更多个连续核苷酸间键合。

[0209] 在一些实施例中,3’翼区区域包含10%或更多的核苷酸间键合。

[0210] 在一些实施例中,3’翼区区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[0211] 在一些实施例中,3’翼区区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[0212] 在一些实施例中,3’翼区区域包含3个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[0213] 在一些实施例中,3’翼区区域包含5个或更多个Rp连续核苷酸间键合。

[0214] 在一些实施例中,3’翼区区域包含10%或更多的Rp核苷酸间键合。

[0215] 在一些实施例中,3’翼区区域的每个核苷酸间键合是Rp。

[0216] 在一些实施例中,5’翼区和3’翼区具有相同的长度、化学修饰的模式、主链核苷酸间键合的模式和主链手性中心的模式。

[0217] 在一些实施例中,5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。

[0218] 在一些实施例中,5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[0219] 在一些实施例中,5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Rp硫代磷酸酯键合。

[0220] 在一些实施例中,3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。

[0221] 在一些实施例中,3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[0222] 在一些实施例中,3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Rp硫代磷酸酯键合。

[0223] 在一些实施例中,核心区域包含3个或更多个2’-OR。

[0224] 在一些实施例中,核心区域包含5个或更多个连续的2’-OR。

[0225] 在一些实施例中,核心区域包含10%或更多的2’-OR。

[0226] 在一些实施例中,核心区域的每个糖包含2’-OR。

[0227] 在一些实施例中,核心区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[0228] 在一些实施例中,核心区域包含5个或更多个连续核苷酸间键合。

[0229] 在一些实施例中,核心区域包含10%或更多的核苷酸间键合。

[0230] 在一些实施例中,核心区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[0231] 在一些实施例中,核心区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[0232] 在一些实施例中,核心区域包含3个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[0233] 在一些实施例中,核心区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[0234] 在一些实施例中,核心区域包含10%或更多的Sp核苷酸间键合。

[0235] 在一些实施例中,核心区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[0236] 在一些实施例中,5'翼区区域包含5个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[0237] 在一些实施例中,5'翼区区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[0238] 在一些实施例中,5'翼区区域包含10%或更多的Sp核苷酸间键合。

[0239] 在一些实施例中,5'翼区区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[0240] 在一些实施例中,3'翼区区域包含3个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[0241] 在一些实施例中,3'翼区区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[0242] 在一些实施例中,3'翼区区域包含10%或更多的Sp核苷酸间键合。

[0243] 在一些实施例中,3'翼区区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[0244] 在一些实施例中,5'翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Sp硫代磷酸酯键合。

[0245] 在一些实施例中,3'翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Sp硫代磷酸酯键合。

[0246] 在一些实施例中,核酸是剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[0247] 在一些实施例中,核酸是靶向肌营养不良蛋白的剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[0248] 在一些实施例中,核酸是剪接转换寡核苷酸(SSO),其靶向肌营养不良蛋白外显子51、45、53或44。

[0249] 在一些实施例中,核酸是靶向肌营养不良蛋白外显子51的剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[0250] 在一些实施例中,免疫调节核酸是CpG寡核苷酸。

[0251] 在一些实施例中,免疫调节核酸是CpG寡核苷酸,其能够激动TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答。

[0252] 在一些实施例中,免疫调节核酸是CpG寡核苷酸,其能够拮抗TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答。

[0253] 在一些实施例中,寡核苷酸包含约14至约49个核苷酸的链。

[0254] 其中寡核苷酸还包含第二链。

[0255] 在一些实施例中,寡核苷酸包含对碱基、糖或核苷间键合的至少一个修饰。

[0256] 在一些实施例中,修饰是在2'碳处的糖修饰。

[0257] 在一些实施例中,修饰是选自以下的在2'碳处的糖修饰:2'-MOE、2'-OMe和2'-F。

[0258] 在一些实施例中,生物活性剂是核酸。

[0259] 在一些实施例中,生物活性剂是免疫调节核酸。

[0260] 在一些实施例中,生物活性剂是激动或拮抗免疫应答的CpG寡核苷酸

[0261] 在一些实施例中,生物活性剂是激动或拮抗TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答的

CpG寡核苷酸。

[0262] 在一些实施例中，生物活性剂是小分子，并且其中所述小分子是疏水的

[0263] 在一些实施例中，生物活性剂是选自固醇和疏水性维生素的疏水性小分子。

[0264] 在一些实施例中，生物活性剂是胆固醇。

[0265] 在一些实施例中，生物活性剂是选自以下的蛋白质：核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽、与蛋白质连接的小分子和糖蛋白。

[0266] 在一些实施例中，生物活性剂是以单链或部分双链寡聚体形式的核酸或者由核糖核苷酸组成的聚合物。

[0267] 在一些实施例中，生物活性剂是选自以下的核酸：miRNA、反义寡核苷酸、siRNA、免疫刺激性寡核苷酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶和编码特定基因或siRNA的质粒。

[0268] 在一些实施例中，细胞或组织是肌细胞或组织。

[0269] 在一些实施例中，生物活性剂是核酸。

[0270] 在一些实施例中，生物活性剂是寡核苷酸。

[0271] 在一些实施例中，生物活性剂是介导外显子跳读的寡核苷酸。

[0272] 在一些实施例中，生物活性剂是介导外显子跳读的立体限定的寡核苷酸。

[0273] 在一些实施例中，疾病或病症是肌肉相关疾病或病症。

[0274] 在一些实施例中，肌肉相关病症是肌肉减少症、肌肉运动障碍、肌肉萎缩相关病症、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、由营养不良和疾病引起的骨骼肌退化、与胰岛素依赖性信号传导受损相关的肌肉相关疾病、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌病。

[0275] 在一些实施例中，细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有肌肉病症。

[0276] 在一些实施例中，细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有肌营养不良。

[0277] 在一些实施例中，细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有杜兴氏肌营养不良。

[0278] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[0279] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0280] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0281] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0282] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0283] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0284] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0285] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[0286] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0287] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0288] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0289] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[0290] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0291] 在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0292] 在一些实施例中，组合物还包含选自以下的一种或多种另外的组分：多核苷酸、碳酸酐酶抑制剂、染料、嵌入试剂、吖啶、交联剂、补骨脂素、丝裂霉素C、卟啉、TPPC4、泰克萨菲瑞、Sapphyrin、多环芳烃、吩嗪、二氢吩嗪、人工核酸内切酶、螯合剂、EDTA、烷化剂、磷酸盐、氨基、巯基、PEG、PEG-40K、MPEG、[MPEG]$_2$、聚氨基、烷基、被取代的烷基、放射性标记的标记物、酶、半抗原生物素、转运/吸收促进剂、阿司匹林、维生素E、叶酸、合成的核糖核酸酶、蛋白质、糖蛋白、肽、对于共配体具有特异性亲和力的分子、抗体、激素、激素受体、非肽种类、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。

[0293] 在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0294] 在一些实施例中，组合物还包含连接生物活性剂和脂质的接头，其中所述接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[0295] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物。

[0296] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核

苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成：本文所述的任何寡核苷酸的序列。

[0297] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成：表4A中列出的任何寡核苷酸的序列。

[0298] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成：剪接转换寡核苷酸的序列。

[0299] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成：能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读的寡核苷酸的序列。

[0300] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成：能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子51跳读的寡核苷酸的序列。

[0301] 在一些实施例中，生物活性剂包含以下或由以下组成或是以下：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51、45、53或44的跳读的寡核苷酸序列或者由其组成。

[0302] 在一些实施例中，生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含以下任一种的序列或由以下任一种的序列组成：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2531、WV-2533、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。

[0303] 在一些实施例中，共同的碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多30个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多50个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，并且寡核苷酸具有至多30个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，并且寡核苷酸具有至多50个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，并且寡核苷酸具有至多30个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，并且寡核苷酸具有至多50个碱基的长度。

[0304] 在一些实施例中，共同的碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心。

[0305] 在一些实施例中，共同的碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的

硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少一个手性控制的中心，其是以Sp构型的硫代磷酸酯。

[0306] 在一些实施例中，共同的碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少三个手性控制的中心。

[0307] 在一些实施例中，共同的碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，并且寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核

苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多30个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多40个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列，寡核苷酸具有至多50个碱基的长度，并且共同的主链手性中心模式包含至少五个手性控制的中心，其各自为以Sp构型的硫代磷酸酯。

[0308] 在一些实施例中，共同的主链手性中心模式选自：SSS、SSSS、SSSSS、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、OOSSSSSSOSOSSOOSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS和OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS，其中O是非手性中心，并且S是以Sp构型的手性中心。在一些实施例中，非手性中心是磷酸二酯。在一些实施例中，以Sp构型的手性中心是硫代磷酸酯。

[0309] 在一些实施例中，寡核苷酸的序列包括以下任何一种或多种：碱基序列(包括长度)；对糖和碱基部分的化学修饰模式；主链键合的模式；天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式；主链手性中心的模式；手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式；主链磷修饰的模式；在核苷酸间磷原子上的修饰模式，例如式I的$-S^-$和$-L-R^1$。

[0310] 在一些实施例中，肌细胞或组织选自：骨骼肌、平滑肌、心肌、横膈膜、腓肠肌、四头肌、三头肌和/或心脏。

[0311] 在一些实施例中，一种方法将生物活性剂递送到细胞的细胞质内。

[0312] 在一些实施例中，一种方法将生物活性剂递送到细胞的核内。

[0313] 在一些实施例中，手性核苷间键合是硫代磷酸酯。

[0314] 在一些实施例中，共同的碱基序列与以下的转录物杂交：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直

性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

附图说明

[0315] 图1.由生物活性剂寡核苷酸WV-942介导的外显子跳读,所述生物活性剂经由剥裸性(gymnotic)递送(未与脂质缀合)、或与脂质(列于表1中)缀合进行递送。

[0316] 图2.示例性脂质缀合物。

[0317] 图3.与经由剥裸性递送(未与脂质缀合),或与脂质缀合递送到腓肠肌、心脏和四头肌肌肉组织的寡核苷酸WV-942的递送相关的体内药代动力学(PK)数据。测试物品在表1中列出。

[0318] 图4.与经由剥裸性递送(未与脂质缀合),或与脂质缀合递送到腓肠肌、心脏和四头肌和膈肌肌肉组织的WV-942的递送相关的体内药代动力学(PK)数据。

[0319] 图5.不同组织(四头肌和横膈膜)中脂质缀合物的标准曲线。

[0320] 图6.不同组织(心脏和腓肠肌)中脂质缀合物的标准曲线。

[0321] 图7.用于与生物活性剂缀合的脂质和接头的示例性结构。缩写:寡核苷酸:示例性寡核苷酸。

[0322] 图8.检测ASO的杂交测定:夹心。缩写:B:生物素;SA:链霉抗生物素蛋白;AP:碱性磷酸酶;ASO:反义寡核苷酸。

[0323] 图9A至9E.各种寡核苷酸的脂质缀合物的LC-MS和解卷积质量。

[0324] 图10A和10B.各种寡核苷酸的序列和化学:WV395和WV884至WV897。后缀.01和.02指示批号。这些包括包含2'-OMe修饰的立体纯(手性纯)寡核苷酸或寡核苷酸组合物。

[0325] 图11A和11B.各种寡核苷酸诱导人肌营养不良蛋白外显子51跳读的能力。图11B是数据的汇编,包括三个或更多个重复。对照:WV-942、WV-1714和未经处理的;浓度:10uM;持续时间:在分化培养基中4天;处理是剥裸性的(没有转染试剂);细胞:Del 48-50[来自具有(缺失外显子48-50的肌营养不良蛋白)患者的原代人成肌细胞,DL 589.2(缺失外显子51-55的肌营养不良蛋白)]。

[0326] 图12A和12B.包括WV-2095至WV-2109的各种寡核苷酸的翼区上的PS(硫代磷酸酯)和2'-F的组成。WV-2106至WV-2109是半聚体(hemimer)。

[0327] 图13A和13B.各种寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白外显子51跳读的能力。图13B显示了WV-1714的另外数据。WV-1683,该实验中的阴性对照,靶向小鼠外显子23。

[0328] 图14A和14B.各种寡核苷酸WV-1108和WV-2381至WV-2395的序列和化学。这些具有在翼区中的PS(硫代磷酸酯)和在核心中的PO(磷酸二酯)。

[0329] 图15.各种寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942(Drisapersen,立体无规)和未经处理的;浓度:10uM;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:Del 48-50;处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0330] 图16A和16B.各种寡核苷酸WV-2366至WV-2370的序列和化学。这些具有在翼区中以Sp构象的硫代磷酸酯和在核心中的PO(磷酸二酯)。

[0331] 图17.各种寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942和未经处理的;浓度:10uM;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:Del 48-50;处理是剥裸性的

(没有转染试剂)。

[0332] 图18.各种寡核苷酸的序列和化学,所述寡核苷酸为20聚体或25聚体,包括WV-2313至WV-2320和WV-2223至WV-2230。

[0333] 图19.相对于人(H)和小鼠(M)肌营养不良蛋白序列,各种寡核苷酸的序列的位置,所述寡核苷酸为20聚体或25聚体,包括WV-2313至WV-2320和WV-2223至WV-2230。

[0334] 图20.各种寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942和未经处理的;浓度:10uM;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:Del 48-50;处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0335] 图21.图21显示了与WV-942(Drisapersen)相比,具有2'-F翼区和PO或Rp核心的立体纯寡核苷酸在跳读人肌营养不良蛋白的外显子51中的功效。处理是10μM剥裸性处理。

[0336] 图22.图22显示了与WV-942相比,立体纯寡核苷酸在跳读人肌营养不良蛋白的外显子51中的功效。呈现了两种不同剂量(3μM和10uM)的数据。左下角是具有2'-F和2'-OMe修饰的不同模式的立体无规聚体(stereorandomer)。右下角是立体纯寡核苷酸。

[0337] 图23.图23显示了各种寡核苷酸的功效;显示的是与WV-942相比的倍数变化。呈现了两种不同剂量(3μM和10μM)的数据。

[0338] 图24.图24显示了用于附着至生物活性剂(作为非限制性例子,寡核苷酸)的CA(碳酸酐酶)抑制剂和示例性接头的例子。

[0339] 图25.图25显示了在跳读人肌营养不良蛋白的外显子51中包含脂质部分的寡核苷酸的示例性跳读效率。呈现了0.3μM至30μM的不同剂量的数据。跳读效率一般随着浓度的增加而增加。两者均含有脂质部分的WV-3545(通过PO和C6氨基接头与硬脂酸缀合的WV-3473)和WV-3546(通过PO和C6氨基接头与喇叭藻酸缀合的WV-3473)证实更高的效率。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份进行,其中显示了平均数据。

[0340] 图26.图26显示了几种示例性提供的寡核苷酸在测试条件下不具有hTLR9激动剂活性。实验一式三份进行,其中显示了平均数据。

[0341] 图27.图27显示了包含脂质部分的示例性提供的寡核苷酸可有效抵消hTLR9激动活性(并且拮抗hTLR9)。如证实的,脂质(例如硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))和寡核苷酸(例如WV-3473(WV-3545和WV-3546))的缀合物具有显著增加的hTLR9拮抗活性。激动性寡核苷酸ODN2006的浓度保持恒定在0.3μM。每种寡核苷酸以渐减的浓度进行测试:5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15和0.075μM(从左到右)。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份进行,其中显示了平均数据。

[0342] 图28.图28显示了包含脂质部分的示例性提供的寡核苷酸可有效抵消hTLR9激动活性(并且拮抗hTLR9)。如证实的,脂质(例如硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))和寡核苷酸(例如WV-3473(WV-3545和WV-3546))的缀合物具有显著增加的hTLR9拮抗活性。neg:阴性对照(仅缓冲液)。ODN2006c:激动对照,其中CpG序列替换为GpC。PMO:Eteplirsen。激动性寡核苷酸ODN2006的浓度保持恒定在0.3μM。每种寡核苷酸以渐减的浓度进行测试:5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15和0.075μM(从左到右)。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份进行,其中显示了平均数据。

[0343] 图29.图29显示了与WV-942相比,包含各种脂质部分的示例性提供的寡核苷酸可显著改善跳读效率。呈现了两种剂量(3μM(右列)和10μM(左列))的数据。处理是剥裸性的

(没有转染试剂)。ND:未确定。

[0344] 图30.图30显示了示例性提供的寡核苷酸在跳读人肌营养不良蛋白的外显子51中的示例性跳读效率。脂质缀合(WV-3534、WV-3553、WV-3546和WV-4106)显著改善了效率。跳读效率一般随着浓度的增加而增加。呈现了四种不同剂量(1μM、3μM、10μM和10μM)的数据。使用DMD del48-50细胞。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0345] 图31A至31D.图31A至31D显示了寡核苷酸在各种肌肉组织中的分布:腓肠肌(图31A);三头肌(图31B);心脏(图31C);和隔膜(图31D)。测试的寡核苷酸是:WV-3473、WV-3545和WV-3546,使用WV-942作为对照。包含脂质部分的示例性寡核苷酸具有对一种或多种肌肉组织的改善分布,和/或与对照相比可在一段时间后容易地清除。

具体实施方式

[0346] 1.定义

[0347] 如本文所用,除非另有指出,否则以下定义适用。出于本公开内容的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版进行鉴定。另外,有机化学的一般原理见述于“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,以及“March's Advanced Organic Chemistry”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中,其整个内容以引用方式并入本文。

[0348] 脂肪族:如本文使用的,“脂肪族”意指直链(即,非分支)或者分支、取代或未被取代的烃链,其是完全饱和的或者包含一个或多个不饱和单元,或者取代或未被取代的单环、双环或多环烃环,其是完全饱和的或者包含一个或多个不饱和单元(但不是芳香族的),或其组合。除非另有规定,否则脂肪族基团含1-100个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含1-20个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含1-10个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含1-9个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含1-8个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含1-7个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含1-6个脂肪族碳原子。在还其它实施例中,脂肪族基团含1-5个脂肪族碳原子,在再其它实施例中,脂肪族基团含1、2、3或4个脂肪族碳原子。合适的脂肪族基团包括但不限于线形或分支、取代或未取代的烷基、烯基、炔基基团以及它们的杂化物。

[0349] 烯基:如本文所用,术语“烯基”是指具有一个或多个双键的如本文所定义的烷基基团。

[0350] 烷基:如本文所用,术语“烷基”以本领域中其普通含义给出并可包括饱和脂肪族基团,包括直链烷基基团、支链烷基基团、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基基团和环烷基取代的烷基基团。在一些实施例中,烷基具有1-100个碳原子。在某些实施例中,直链或支链烷基在其主链中具有约1-20个碳原子(例如,对于直链C_1-C_{20},对于支链C_2-C_{20}),以及可替代地约1-10个碳原子。在一些实施例中,环烷基环在其环结构中具有约3-10个碳原子,其中此类环为单环、双环或多环,以及可替代地在环结构中具有约5、6或7个碳。在一些实施例中,烷基可为低级烷基,其中低级烷基包含1-4个碳原子(例如,对于直链低级烷基C_1-C_4)。

[0351] 炔基:如本文所用,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的如本文所定义的烷基基团。

[0352] 动物:如本文使用的,术语“动物”指动物界的任何成员。在一些实施例中,“动物”指处于任何发育阶段的人。在一些实施例中,“动物”指处于任何发育阶段的非人动物。在某些实施例中,非人动物是哺乳动物(例如啮齿类动物、小鼠、大鼠、兔、猴、犬、猫、绵羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施例中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类和/或蠕虫。在一些实施例中,动物可为转基因动物、基因工程的动物和/或克隆。

[0353] 抗体:如本文使用的,术语“抗体”、“免疫球蛋白”和相关术语指主要由浆细胞产生的蛋白质(或其片段、或其生物活性片段),所述浆细胞由免疫系统用于识别、鉴定和/或中和特定抗原、表位、结构、病原体、核酸及其它分子。在一些实施例中,抗体经由可变区识别称为抗原的有害物剂的独特分子。在一些实施例中,抗体包括但不限于:单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、多特异性抗体(例如双特异性抗体、双抗体和单链分子)、以及抗体片段。在一些实施例中,抗体是单克隆抗体,例如,从基本上同质的抗体群体获得的抗体。在一些实施例中,抗体是嵌合抗体,其中重链和/或轻链的一部分与源自特定物种或者属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而链的剩余部分与源自另一物种或者属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,以及此类抗体的片段,只要它们显示出所需的生物活性。本文目的嵌合抗体包括但不限于“灵长类化”抗体,其包含源自非人灵长类动物(例如,旧大陆猴、猿等)的可变结构域抗原结合序列和人恒定区序列。在一些实施例中,抗体片段包含完整抗体的一部分,优选完整抗体的抗原结合和/或可变区。抗体片段的非限制性例子包括Fab、Fab’、F(ab′)2和Fv片段;双抗体;线性抗体;纳米抗体;单链抗体分子和由抗体片段形成的多特异性抗体。在一些实施例中,抗体可为五个类别中的任一种:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且可由mRNA编码,包括分别指定为α、δ、ε、γ和μ的重链。在一些实施例中,抗体亚类中的任一种可部分或全部编码,并且包括下述亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。在各种实施例中,抗体可用于治疗许多治疗领域中的状况或疾病,所述治疗领域例如但不限于血液、心血管、CNS、中毒(包括抗蛇毒血清)、皮肤病学、内分泌学、胃肠道、医学成像、肌肉骨骼、肿瘤学、免疫学、呼吸、感觉和抗感染。在一些实施例中,抗体是抗体变体中的任一种,包括但不限于取代变体、保守氨基酸取代、插入变体、缺失变体和/或共价衍生物。在一个实施例中,本文公开的初级构建体和/或mmRNA可编码免疫球蛋白Fc区。在另一个实施例中,初级构建体和/或mmRNA可编码变体免疫球蛋白Fc区。在一些实施例中,初级构建体和/或mmRNA可编码具有变体免疫球蛋白Fc区的抗体,如美国专利号8,217,147中所述。

[0354] 反义寡核苷酸:如本文使用的,术语“反义寡核苷酸”或“ASO”指具有碱基序列或类似物、包含碱基序列或类似物或者由碱基序列或类似物组成的寡核苷酸或类似物,其允许寡核苷酸或类似物例如通过碱基配对,例如沃森克里克碱基配对或非沃森克里克碱基配对与靶分子杂交,所述靶分子例如另一种核酸、经修饰的核酸或核酸类似物。在一些实施例中,反义寡核苷酸与靶分子完全互补或几乎完全互补。在一些实施例中,本文描述的或本领域已知的任何类型的任何寡核苷酸都可用作反义寡核苷酸。在各种实施例中,反义寡核苷酸可执行或参与任何各种生物学功能中的任一种,包括RNA干扰、RNA酶H介导的切割、外显子跳读、外显子跳读的预防、试剂(例如蛋白质、RNA、蛋白质-RNA复合物或任何其它分子)与另一种核酸结合的增强或阻断、或由反义寡核苷酸执行的任何其它生物学功能,如本文所述或本领域已知的。在一些实施例中,反义寡核苷酸是参与RNA酶H介导的切割的寡核苷酸;

例如,反义寡核苷酸以序列特异性方式与靶mRNA的一部分杂交,因此靶向mRNA用于由RNA酶H切割。在一些实施例中,反义寡核苷酸能够区别靶的野生型和突变型等位基因。在一些实施例中,反义寡核苷酸显著参与RNA酶H介导的突变型等位基因的切割,但参与RNA酶H介导的野生型等位基因的切割的程度要小得多(例如,不显著参与RNA酶H介导的靶的野生型等位基因的切割)。

[0355] 大约:如本文使用的,提及数目的术语"大约"或"约"一般视为包括在数目的任一方向上(大于或小于)落入5%、10%、15%或20%的范围内的数目,除非另有说明或从上下文中显而易见(除了此类数目小于可能值的0%或超过100%之外)。在一些实施例中,提及剂量的术语"约"的使用意指±5mg/kg/天。

[0356] 适体:如本文使用的,术语"适体"指核酸分子,例如包含RNA、DNA或核苷酸类似物的分子,其能够以高亲和力和特异性结合特定分子(Ellington等人,Nature 346,818-22(1990);和Tuerk等人,Science 249,505-10(1990))。在各种实施例中,结合适体的配体包括但不限于小分子,例如药物、代谢产物、中间产物、辅因子、过渡态类似物、离子、金属、核酸和毒素。在一些实施例中,适体还可结合天然和合成聚合物,包括蛋白质、肽、核酸、多糖、糖蛋白、激素、受体和细胞表面,例如细胞壁和细胞膜。在一些实施例中,适体为长度约10至约300个核苷酸。在一些实施例中,适体为长度约30至约100个核苷酸。在一些实施例中,制备与广泛多样的分子结合的适体。这些分子中的每一种都可用作基因表达的调节剂。在一些实施例中,有机分子、核苷酸、氨基酸、多肽、细胞表面上的靶特征、离子、金属、盐、糖,均已显示适合于分离可特异性结合分别配体的适体。例如,有机染料如Hoechst 33258已报道被用作体外适体选择的靶配体(Werstuck和Green,Science 282:296-298(1998))。其它小有机分子如多巴胺、茶碱、磺基罗丹明B和纤维二糖也已报道为适体分离中的配体。在一些实施例中,分离适体用于抗生素,例如卡那霉素A、利维霉素、妥布霉素、新霉素B、紫霉素、氯霉素和链霉素。关于识别小分子的适体的综述,参见Famulok,Science 9:324-9(1999)。在一些实施例中,本发明的适体调节的核酸的适体的配体是细胞可渗透的小有机分子。对翻译不具有一般抑制作用的小有机分子可用作配体。小分子还可显示出足以实现所需水平的翻译抑制的体内持久性。还可筛选分子以鉴定在例如经口施用后是生物可利用的那些分子。在一些实施例中,配体是无毒的。配体可任选为药物,包括例如类固醇。在一些实施例中,在控制基因表达的一些方法中,配体可为药理学惰性的。在一些实施例中,配体是其在细胞中存在指示疾病或病理状况的多肽。在其它实施例中,适体的配体是抗生素,例如氯霉素。在一个可替代实施例中,适体的配体是有机染料,如Hoeschst染料33258。在另外一个实施例中,配体可为金属离子。在一个具体实施例中,适体调节的核酸的适体结构域响应与咖啡因的结合。在一些实施例中,通过采用称为SELEX(Ellington等人,Nature 346,818-22(1990);和Tuerk等人,Science 249,505-10(1990))的已知体内或体外(最通常地,体外)选择技术,开发适体以结合特定配体。制备适体的方法也在以下中描述:例如,美国专利号5,582,981,PCT公开号WO 00/20040,美国专利号5,270,163,Lorsch和Szostak,Biochemistry,33:973(1994),Mannironi等人,Biochemistry 36:9726(1997),Blind,Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 96:3606-3610(1999),Huizenga和Szostak,Biochemistry,34:656-665(1995),PCT公开号WO 99/54506,WO 99/27133,WO 97/42317和美国专利号5,756,291。在一些实施例中,适体包括靶向以下任一种的适体:VEGF、组织因子途径抑制剂

(TFPI)、因子IXa、补体组5(C5)、IV Tat蛋白和HIV Rev蛋白。

[0357] 芳基:如本文使用的,单独使用或者作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的部分使用的语“芳基”,指具有总共五至三十个环成员的单环、双环或多环环体系,其中所述体系中的至少一个环是芳香族的。在一些实施例中,芳基基团为具有总共五至十四个环成员的单环、双环或多环环系,其中所述环系中至少一个环是芳族的,并且其中所述环系中的每一个环含3至7个环成员。在一些实施例中,芳基基团为联芳基基团。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换地使用。在本公开的某些实施例中,“芳基”是指包括但不限于苯基、联苯基、萘基、联萘基、蒽基等的芳族环系,其可带有一个或多个取代基。在本文使用的术语“芳基”的范围内还包括其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合的基团,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘基亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。在一些实施例中,芳基基团在芳族环上具有连接基或连接点。

[0358] 生物活性剂:如本文使用的,术语“生物活性剂”指具有、介导或参与生物活性的任何试剂(包括但不限于活性化合物)。在各种实施例中,生物活性剂可为有机的或无机的。生物活性剂的非限制性例子包括:小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。在一些实施例中,生物活性剂包括无机或有机分子,包括小分子、肽(例如细胞穿透肽)、碳水化合物(包括单糖、寡糖和多糖)、蛋白质(包括核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽、或与蛋白质连接的小分子、糖蛋白)、类固醇、核酸、脂质、激素或其组合,当在体内施用于动物(包括但不限于鸟类和哺乳动物,包括人)时,其引起生物学效应。在一些实施例中,生物活性剂是带电荷的。在一些实施例中,生物活性剂是带正电荷的。在一些实施例中,生物活性剂是带负电荷的。在一些实施例中,生物活性剂选自:16-α氟雌二醇、16-α-芰毒素、16-表雌三醇、17-α二氢马萘雌酮、17-α雌二醇、17-β雌二醇、17-羟基孕酮、1-α-羟基维生素D2、1-十二烷基吡咯烷酮、20-表-1,25二羟基维生素D3、22-奥沙骨化三醇、2CW、2’-去甲-cGMP、3-异丁基GABA、5-乙炔基尿嘧啶、6-FUDCA、7-甲氧基他克林、阿巴克丁、阿巴诺喹、阿贝卡尔、阿比特龙、阿鲁司特、阿鲁司特钠、阿卡地新、阿坎酸、阿卡波糖、醋丁洛尔、盐酸醋胺酰胺、醋克立定、醋氯芬酸(aceclofenae)、醋氨苯砜、醋谷胺铝、醋孟南、对乙酰氨基酚、乙酰唑胺、乙酸己脲、乙酰氧肟酸、水母根霉素(acetomepregenol)、马来酸乙酰奋乃静、磺胺苯砜钠、氯化乙酰胆碱、乙酰半胱氨酸、乙酰-L-肉碱、乙酰美沙醇、阿昔呋喃、阿西莫司、阿昔替酯、阿维A、阿西维辛、阿柔比星、乙乳胆铵、盐酸阿考达唑、阿考烟肼、吖啶琐辛、阿伐斯汀、阿克罗宁、阿克索胺、阿托地近、阿昔洛韦、酰基富烯、金刚芬酯、阿达帕林、阿达帕林、阿达色林、盐酸阿达色林、腺环戊醇、腺环戊醇、阿德福韦、阿地米屈、腺苷甲硫氨酸、腺苷、阿地唑仑、盐酸阿地唑仑、降脂素(adiposin)、阿多来新、阿屈非尼、肾上腺酮、阿布他明、阿拉普利、:阿来霉素、丙氨酸、阿拉丙酯、阿莱肽、阿苯达唑、白唇竹叶青素、沙丁胺醇、阿布妥因、烯氯苯乙酸(Alclofenae)、阿氯米松双丙酸酯、铝克洛沙、阿德卡尔霉素(aldecalmycin)、阿地白介素、尿囊素铝、阿仑膦酸钠、阿仑膦酸、阿仑替莫、氢溴化阿仑替莫、盐酸烯丙苯乙胺、阿库氯铵、阿来西定、阿法骨化醇、盐酸阿芬太尼、阿夫唑嗪、阿孕奈德、阿糖脑苷酶、阿利氟烷、阿利那斯汀、阿利帕胺、尿囊素、阿洛巴比妥、别嘌呤醇、ALL-TK拮抗剂、阿洛米酮、阿洛司琼、盐酸阿洛司琼、阿洛夫定、阿尔哌汀、α淀粉酶、α埃德松(idosone)、阿吡坦、阿普唑仑、盐酸阿普洛尔、盐酸阿普诺辛、前列地尔、阿司他丁钠、酒石酸阿坦色林、阿替普酶、阿尔噻嗪、六甲蜜胺、阿托霉素B、柠

檬酸阿尔维林、阿韦舒托、乙酸阿马地酮、盐酸金刚烷胺、氨莫司汀、安波霉素、安布替星、安布茶碱、安布赛特、安西法尔、安西奈德、阿德诺西林、匹美西林、盐酸氨甲达林、阿洛米松、氨托利、安麦角、乙酸阿美蒽醌、甲硫阿美铵、安非他酮、氨芬酸钠、氨氟替唑、阿米环素、甲磺酸阿米福林、2,4二氯苯氧乙酸(amidox)、氨氟沙星、氨磷汀、阿米卡星、盐酸阿米洛利、盐酸氨基吖啶、氨苯甲酸钾、氨苯甲酸钠、氨基己酸、氨鲁米特、氨基马尿酸钠、氨基酮戊酸、氨茶碱、阿米雷司、对氨基水杨酸钠、对氨基水杨酸、胺碘酮、盐酸氨普立糖、盐酸二甲氧喹胺、氨磺必利、阿米曲士、盐酸阿米替林、氨来呫诺、氨氯地平、异戊巴比妥钠、阿莫地喹、盐酸阿莫地喹、阿莫罗芬、阿莫沙平、阿莫西林、胺苯氯醛、硫酸苯丙胺、安福霉素、两性霉素B、氨苄青霉素、安吡昔康、硫酸二甲胺嗪、安喹酯、氨力农、胺米酮(aminone)、氨柔比星、安吖啶、糊精、淀硫霉素(amythiamicin)、乙酸阿地孕酮、阿那格雷、阿那白滞素、阿纳耐因(ananain)、阿那立肽、乙酸阿那立肽、阿那曲唑、阿那佐林钠、安克洛酶、穿心莲内酯、雄烯二酮、血管生成抑制剂、血管紧张素酰胺、阿尼多昔、阿尼利定、盐酸苯胺氢氮卓、阿尼西坦、阿尼罗酸、甲溴辛托品、阿尼普酶、阿尼托芬、双炔失碳酯、拮抗剂D、拮抗剂G、安雷利克斯、磷酸安他唑啉、安太霉素、地蒽酚、安曲霉素、抗雄激素、二乙酰氨苯砜、非尔氨酯、抗雌激素、抗瘤酮、安替比林、反义寡核苷酸、阿帕多林、阿帕泛、阿帕西林钠、阿帕茶碱、阿扎丙宗、阿非科林甘氨酸盐、Apixifylline、盐酸阿扑吗啡、阿可乐定、盐酸安普乐定、安普霉素、阿普林定、盐酸阿普林定、阿普硫钠、抑肽酶、马来酸阿普氮平、阿替加奈、脱嘌呤核酸、脱嘌呤核酸、阿雷地平、阿拉诺丁、阿巴前列素、阿贝卡星、阿比朵尔、盐酸阿布他明、阿氯苯宁、阿地肝素钠、阿加曲班、精氨酸、鞣酸精氨加压素、阿立酮、阿立哌唑、阿罗洛尔、阿普西特、阿替夫林、富马酸阿替利特、阿西马朵林、阿斯帕拉酮、天门冬酰胺酶、天门冬氨酸、Aspartfuin、阿斯珀呋喃、阿司匹林、阿扑西林、Asprelin、阿司咪唑、硫酸阿司米星、asulacrine、阿托利特、阿替洛尔、阿替韦啶、阿替美唑、马来酸阿替丙嗪、阿托利特、阿托伐他汀钙、阿托西班、阿托伐醌、atpenin B、苯磺酸阿曲库铵、阿莫司汀、阿曲肌醇、阿托品、金诺芬、金担子素A、金硫葡糖、阿维霉素、阿伏帕星、阿夫立定、爱希、阿新司坦汀1、阿新司坦汀2、阿新司坦汀3、阿扎苯胺、Azacitidinie、盐酸氮氯嗪、阿扎康唑、azadirachtine、二盐酸阿扎兰司他、富马酸阿扎克生、马来酸阿扎那托、阿扎硝唑、阿扎哌隆、阿扎立平、偶氮丝氨酸、阿扎司琼、马来酸阿扎他啶、硫唑嘌呤、硫唑嘌呤钠、阿扎毒素、重氮酪氨酸、壬二酸、氮卓斯汀、阿折地平、氮卓吲哚、阿扎替派、阿齐利特、阿奇霉素、阿洛西林、阿佐利明、阿佐塞米、阿佐霉素、氨曲南、阿珠莫林钠、盐酸巴氨西林、butcatin III、杆菌肽、巴氯芬、假马齿苋素A、假马齿苋素B、巴特波拉明、巴览醇、巴拉齐朋、巴尔赫霉素、巴洛沙星、巴柳氮、班贝霉素、班布特罗、硫酸巴美生、盐酸巴米茶碱、Bamidazole、宝藿甙1、巴马斯汀、巴尼地平、巴西芬净、盐酸巴他必利、巴布司特、马来酸巴替拉平、巴马司他、白僵菌素、盐酸胺甲噻吨酮、贝卡普勒明、贝康唑、二丙酸倍氯米松、贝氟沙通、Beinseloide、贝磷地尔、颠茄、贝洛酰胺、贝美司琼、贝米曲啶、贝莫拉旦、盐酸贝那利秦、盐酸贝那普利、贝那普利拉、甲磺酸苯达洛尔、苄达酸、苄氟噻嗪、本芴醇、贝尼地平、贝诺睾酮、苯噁洛芬、苯噁洛芬、盐酸奥布卡因、苯哌利多、苯他西泮、苯替酪胺、贝奴司他、苯溴马隆、苯索氯铵、盐酸苄替米特、苯咯溴铵、盐酸苄吲吡林、苯并异噁唑、苯佐卡因、benzochlorins、盐酸苯佐他明、苯佐替派、benzoidazoxan、苯佐那酯、过氧化苯甲酰、苯沙酸钙、苯甲酰基星孢素、苯喹胺、苄噻嗪、苯扎托品、甲磺酸苯扎托品、盐酸苄达明、苄基青霉噻唑基酰聚赖氨酸、苄普地尔、盐酸苄普地尔、贝拉康坦、贝前列素、贝瑞福林、

柏拉非农、柏托沙米、红霉素、贝西吡啶、β-alethine、β克拉霉素B、倍他米松、倍他米隆、倍他洛尔、盐酸倍他洛尔、氯贝胆碱、硫酸苄甲胍、桦木酸、贝凡洛尔、盐酸贝凡洛尔、苯扎贝特、bFGF抑制剂、盐酸比拉米可、比阿培南、比卡鲁胺、盐酸比西发定、盐酸二氯地尔、比地索胺、二苯美伦、联苯苄唑、比卡林、bimithil、宾达利、比尼霉素、比螺酮、bioxalomycinα2、盐酸比培那醇、比哌立登、盐酸苯柳胺酯、比立哌隆、比生群、比沙雷米、双氮丙啶基精胺、双苯并咪唑A、双苯并咪唑B、双奈法德、甲氧丁喹乳酸盐、比索洛尔、硫酸镁双巯氧吡啶、bistramide D、bistramide K、bistratene A、硫双二氯酚钠、甲磺酸比托特罗、比伐卢定、比折来新、硫酸博来霉素、二丙酸勃雄二醇、勃拉睾酮、宝丹酮十一烯酸酯、波尔定碱、勃来诺、勃金刚酯、波吲洛尔、波生坦、波克昔定、布雷非德菌素、breflate、布喹那钠、溴他西尼、托西酸溴苄铵、盐酸布芬太尼、溴莫尼定、米曲溶栓酶、溴克立新、溴克利那、溴福嗪、马来酸溴朵林、溴西泮、溴氯唑酮、菠萝蛋白酶、溴芬酸、Brominidione、溴隐亭、盐酸溴马秦、Bromoxamide、溴哌利多、溴哌利多癸酸盐、马来酸溴苯那敏、溴哌莫、溴匹立明、溴替唑仑、马来酸Bucamide、布新洛尔、盐酸布克利嗪、布色酮、布地奈德、布地品、布度钛、丁双胍、布美他尼、布那司特、布那唑嗪、盐酸丁萘酮心安、丁吡考胺、盐酸布比卡因、盐酸丁丙诺啡、盐酸安非他酮、布拉氨酯、乙酸布舍瑞林、盐酸丁螺环酮、白消安、仲丁巴比妥、布他西丁、盐酸布他拉莫、布他比妥、氨苯丁酯、柠檬酸布他米雷特、布他哌嗪、布他前列素、布替膦酸四钠、布替萘芬、布替利嗪、丁硫氨酸硫酸亚胺、布替卡星、丁苯宁、布替罗星硫酸盐、布替西雷、丙酸布替可特、硝酸布康唑、布托酯、布托巴胺、盐酸布托丙茚、布托啡诺、盐酸布他沙明、盐酸布替林、放线菌素、卡地姆碘、咖啡因、胡桐内酯A、骨化二醇、卡泊三烯、卡泊三醇、降钙素、骨化三醇、十一碳烯酸钙、钙磷酸蛋白C、卡芦睾酮、坎苯达唑、卡莫格雷、喜树碱衍生物、金丝雀痘IL-2、坎地沙坦、杀念菌素、坎沙曲、坎沙曲拉、Caniglibose、坎利酸钾、坎利酮、卡培他滨、克冠酸钠、克冠酸、硫酸卷曲霉素、卡罗单抗、辣椒辣素、卡托普利、卡普脲、卡醋胺、卡巴胆碱、卡巴多司、卡马西平、过氧化碳酰胺、十二烷基硫酸氯苯戊氨脲、卡巴匹林钙、卡巴折伦、咔唑霉素C、羧苄西林钾、甘珀酸钠、卡贝替姆、卡贝缩宫素、卡比多巴、卡比多巴-左旋多巴、马来酸卡比沙明、盐酸卡必芬、卡波氯醛、羧甲半胱氨酸、卡宝-品红、卡铂、卡波前列素、卡波佛、甲酰胺-氨基-三唑、羧基酰氨基三唑、羧基甲基化的β-1,3-葡聚糖、盐酸卡布特罗、CaRest M3、柠檬酸卡芬太尼、卡立普多、卡金刚酸、卡莫司汀、CARN 700、Camidazole、卡罗沙酮、卡培立肽、马来酸卡奋乃静、卡洛芬、琥珀酸卡沙群、卡他唑酯、卡替洛尔、盐酸卡替洛尔、软骨衍生的抑制剂、盐酸卡柔比星、卡芦莫南钠、卡维地洛、卡伏曲林、盐酸卡伏曲林、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂(ICOS)、栗精胺、caurumonam、西巴西坦、天蚕抗菌肽B、西地芬戈、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢帕罗、头孢曲秦、头孢氟唑钠、头孢唑林、头孢拉宗、头孢卡品匹伏酯、头孢达肟喷替基甲苯磺酸盐、头孢地尼、头孢托仑匹酯、头孢吡肟、头孢他美、头孢替考、头孢克肟、头孢瑞南、盐酸头孢甲肟、头孢美唑、cefminlox、头孢地嗪、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢雷特、头孢噻利、头孢噻肟钠、头孢替坦、头孢替安、头孢西丁、头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢沙定、头孢磺啶、头孢他啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢唑肟钠、头孢曲松、头孢呋辛、南蛇藤醇、celikalim、塞利洛尔、cepacidiine A、头孢乙腈钠、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啶、头孢噻吩钠、头孢匹林钠、头孢拉定、西立氯胺、西立伐他汀、西罗普利、舍托肝素钠、蓝肽、棕胺苯酸钠、西他氯胺、盐酸塞他洛尔、西替地尔、西替利嗪、乙酰氯霉素、盐酸西曲酸酯、西曲瑞克、西吡氯铵、鹅去

氧胆酸、盐酸氯苯达诺、氯醛甜菜碱、苯丁酸氮芥、氯霉素、氯登妥因、氯氮卓、葡萄糖酸氯己定、二氢叶吩、乙酸氯地孕酮、氯东方菌素A、盐酸氯普鲁卡因、氯磺丙脲、氯喹、氯喹喔啉磺酰胺、氯噻嗪、氯烯雌醚、二氯羟喹、氯二甲酚、氯苯甘油氨酯、马来酸氯苯那敏、氯丙嗪、氯磺丙脲、氯普噻吨、金霉素硫酸氢盐、氯噻酮、氯唑沙宗、考来烯胺树脂、盐酸卡波罗孟、西苯唑啉、西卡前列素、盐酸环拉福林、西拉吲哚、环索奈德、西氯他宁、环吡酮、环洛芬、环丙洛尔、西多福韦、盐酸西多塞平、西苯唑啉、环格列酮、盐酸西拉多巴、西兰司琼、西司他丁钠、西拉普利、西尼地平、甲磺酸西洛巴明、西洛雷定、西洛芬净、西洛他唑、西马特罗、西咪替丁、西托溴铵、西鲁司特、盐酸辛那色林、马来酸桂哌酯、西桂氟胺、烯孕醇、西尼必利、桂美君、桂利嗪、西诺西泮、西诺沙星、桂哌林、桂溴胺、辛喷他宗、辛曲胺、塞奥罗奈、西潘茶碱、琥珀酸环丙法多、环丙萘德、环丙贝特、环丙沙星、西前列烯、西拉马朵、西罗霉素、西沙必利、苯磺顺阿曲库胺、顺康唑、顺铂、顺式卟啉、西替克新、西酞普兰、西替酰胺、胞磷胆碱、柠檬小单孢菌抗生素α、克拉屈滨、盐酸氯胺羟喹、克拉霉素、黄皮酰胺、克拉维酸钾、克拉唑仑、氯苯唑胺、氯波必利、氯马斯汀、马来酸克仑硫卓、克利溴胺、克林沙星、克林霉素、氯碘羟喹、Clioxamide、克利洛芬、氯巴占、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他松、乙酸氯可托龙、氯达诺林、盐酸氯达酮氯屈膦酸、氯屈膦酸、氯法齐明、氯贝丁酯、磷酸氯非铵、乙酸氯地孕酮、磷酸氯马克仑、乙酸氯美孕酮、氯甲孕酮、氯美噻唑、氯米芬类似物、氯氨雷司、氯米芬、盐酸氯米帕明、氯硝西泮、可乐定、氯硝甘油、氯尼塞利、氯尼辛、氯帕胺、氯哌噻吨、盐酸氯哌喹酮、氯吡格雷、氯哌莫齐、甲磺酸氯哌帕生、氯吡酸、氯泼尼醇、氯前列烯醇钠、二钾氯氮卓、氯乙双酯、氯索隆、盐酸氯哌隆、盐酸氯丙那林、氯舒隆、盐酸邻氯苯丁胺、氯生太尔、乙酰甘氨酸氯西拉敏、氯噻平、马来酸氯胺噻吨、丙酸氟硫卡松、克霉唑、苄星邻氯青霉素、氯羟喹、氯氮平、可卡因、球孢菌素、可待因、可多克辛、秋水仙碱、colestimide、盐酸考来替泊、考来酮、考福新、棕榈胆磷、多粘菌素e甲磺酸钠、硫酸粘菌素、克里霉素A、克里霉素B、甲磺酸可尔特罗、考布他汀A4、考布他汀类似物、complestatin、conagenin、盐酸柯洛呋酮、考替特罗、坎拖若斯他汀、乙酸三氟米松、三氟乙酸绵羊可的瑞林、促皮质素、乙酸可的松、可的伐唑、可托多松、cosalane、costatolide、替可克肽、可替宁、香豆定、库马霉素、克贝西定816、克伐他汀、克立那托、克罗米腈钠、色甘酸钠、克罗米通、念珠藻素8、cucumariosid、铜迈星、克拉辛A、硫酸化可德兰、丘略欣、环己西林、环佐辛、cyclazosin、环状HPMPC、胺氢吡唑、马来酸赛利拉敏、赛克力嗪、环苯达唑、环苯扎林、cyclobut A、cyclobut G、氨甲环酸、双羟萘酸环氯胍、放线菌酮、环戊蒽醌、环戊噻嗪、盐酸环喷托酯、盐酸环吩嗪、环磷酰胺、环铂、环丙烷、环丝氨酸、cyclosin、环孢菌素、环噻利定、环噻嗪、环噻唑霉素、环庚米特、赛普霉素、苯环戊胺盐酸盐、环丙西泮、盐酸赛庚啶、盐酸环丙利多、环丙孕酮、环丙米特、半胱胺、盐酸半胱氨酸、胱氨酸、阿糖胞苷、盐酸阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、细胞松弛素B、溶细胞因子、胱抑素、达卡巴嗪、达昔单抗、达替米星、更生霉素、大豆苷元、甲苯磺酸达来达林、达福普汀、达肝素钠、达曲班、达伐他汀、达那肝素、达那唑、丹曲林、daphlnodorin A、达哌唑、达匹坦、盐酸达泊西汀、氨苯砜、达托霉素、达格列酮钠、达非那新、darlucin A、达罗地平、达西多明、盐酸柔红霉素、马来酸苯唑吡醇、盐酸氮卓尼尔、达美格雷、富马酸达佐必利、盐酸达唑氧苯、硫酸异喹胍、达西他滨、去铁酮、地夫可特、去氧胆酸、脱氢膜海鞘素B、脱氢表雄酮、地拉普利、盐酸地拉普利、地拉夫定甲磺酸盐、地来夸明、地发哌嗪、乙酸地马孕酮、地莫匹醇、飞燕草素、地美溴铵、地美环素、去甲环素、地莫西泮、地奴真菌素、脱氧吡啶啉、双丙

戊酸钠、地泼罗酮、地前列素、depsidomycin、德伦环烷、硫酸皮肤素、地昔洛韦、地西奈德、地氟烷、盐酸地昔帕明、地西卢定、去乙酰毛花苷、地洛瑞林、去氨加压素、去氧孕烯、地奈德、去羟米松、desoxoamiodarone、乙酸去氧皮质酮、重酒石酸地他义铵、盐酸地特诺、乙酸地肽瑞里、地伐西派、地塞米松、右旋米唑、马来酸右旋溴苯那敏、马来酸右氯苯那敏、盐酸环庚吡奎醇、右苄替米特、盐酸右芬氟拉明、右异环磷酰胺、苯双咪唑、地昔伐卡因、右酮洛芬、右氯谷胺、右美托咪定、右奥马铂、盐酸右奥沙屈、右泛醇、右培美酸、盐酸右普萘洛尔、右雷佐生、右索他洛尔、糊精2-硫酸盐、右旋安非他命、右美沙芬、盐酸右啡烷、右旋甲状腺素钠、右维拉帕米、地扎胍宁、地秦胺、地佐辛、盐酸二醋洛尔、环己氨磺酸二胺卡因、硫米齐特、泛影葡胺、泛影酸、二氨藜芦啶、地西泮、地吖醌、二氮嗪、盐酸二苯西平、二苯并噻吩、二丁卡因、Dichliorvos、氯醛比林、双氯非那胺、地西利酮、双氯芬酸钠、双氯西林、dicranin、双香豆素、盐酸双环胺、去羟肌苷、膜海鞘素B、didox、已二烯雌酚、地诺孕素、柠檬酸乙胺嗪、二乙基同型精胺、二乙基降精胺、盐酸安非拉酮、已烯雌酚、盐酸地芬普胺、地芬诺辛、双醋二氟松、盐酸二氟沙星、盐酸二氟宁、二氟可龙、二氟米酮钠、二氟尼柳、二氟泼尼酯、地弗他酮、洋地黄、洋地黄毒素、地高辛、盐酸双己维林、dihydrexidine、二氢-5-氮杂胞苷、重酒石酸二氢可待因、甲磺酸二氢麦角胺、二氢睾酮、硫酸二氢链霉素、二氢速留醇、二氢紫杉醇、9-、大仑丁、盐酸地来洛尔、盐酸地尔硫卓、二甲法登、盐酸二甲弗林、茶苯海明、二巯基丙醇、二甲双酮、马来酸二甲茚定、地美炔酮、二甲基前列腺素A1、二甲亚砜、二甲基同型精胺、地来西坦、盐酸地莫沙明、地诺前列素、地诺前列酮、盐酸地奥沙屈、地索霉素、柠檬酸苯海拉明、地芬尼多、盐酸地芬诺酯、二苯基螺莫司汀、盐酸地匹福林、地匹福林、dipliencyprone、地丙苯酮、二丙基降精胺、双嘧达莫、双吡硫翁、安乃近、地红霉素、discodermolide、地索布胺、地索苯宁、丙吡胺、二噁沙利、双硫仑、地替吉仑、双丙戊酸钠、马来酸地卓西平、多巴酚丁胺、多卡巴胺、多西苯醌、多西他赛、多康唑、二十二烷醇、多非利特、多拉司琼、依巴斯汀、依比拉肽、乙溴替丁、依布硒、依卡派特、依卡倍特、依卡曲尔、ecdisteron、echicetin、锯鳞蝰素、依可碘酯、马来酸依氯那明、乙唑司特、依考莫司汀、益康唑、海鞘素722、依达拉奉、依达曲沙、依地福新、乙酸依地福龙、埃巴单抗、依度尿苷、依决洛单抗、依酚氯铵、乙酸edroxyprogesteone、依非加群、依氟鸟氨酸、依福地平、egualcen、依兰群、依降钙素、榄香烯、依来曲普坦、依高地平、依利罗地、依沙芦星、eltenae、依鲁卡因、emalkalim、依美斯汀、盐酸依米丁、乙格列酯、依米铵托西酸盐、乙嘧替氟、依莫白介素、盐酸依那多林、依那普利、依那普利拉、依那吉仑、依那扎群、蒽环丙酯、甲磺酸恩屈嗪、恩甲羟松、恩氟烷、恩格列酮、恩康唑、依尼前列素、恩莫单抗、恩洛铂、乙诺司特、依诺利康钠、依诺沙星、依诺沙星、依诺肝素钠、依诺肝素钠、依诺昔酮、磷酸恩哌罗林、恩丙茶碱、恩普氨酯、恩他卡朋、肠抑素、恩韦拉登、恩韦肟、麻黄碱、依匹西林、表美雌醇、肾上腺素、环硼肾上腺素、依匹哌啶、依匹唑、表柔比星、盐酸差向四环素、依匹噻嗪、阿法依泊汀、倍他依泊汀、依前列醇、依前列醇钠、依普利酮、爱普列特、依普罗沙坦、依斯的明、马萘雌甾酮、马烯雌酮、厄布洛唑、厄多司坦、甲磺酸二氢麦角碱、马来酸麦角新碱、酒石酸麦角胺、艾生利特、厄索夫明、赤藓糖醇、丁四硝酯、红霉素、盐酸艾司洛尔、盐酸依索比星、盐酸艾司丙喹、艾司唑仑、雌二醇、雌莫司汀、雌莫司汀类似物、氢溴酸雌秦醇、雌三醇、雌呋酯、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、雌激素、缀合的、雌激素、酯化的、雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪、乙磺普隆、盐酸乙基麻黄碱、依他硝唑、依坦特罗、依他洛汀、盐酸依他唑酯、依特比妥、乙沙西嗪、依他尼酸钠、

依他尼酸、盐酸乙胺丁醇、香草二乙胺、乙醇胺油酸酯、Ethehlorvynol、乙醚、炔雌醇、乙碘油、乙硫异烟胺、硝酸依托南、盐酸普罗吩胺、乙琥胺、乙苯妥英、盐酸依托沙秦、乙苯托品、氯乙烷、地布酸乙酯、乙雌烯醇、Ethyndiol、氯炔诺酮、双醋炔诺醇、依苯达唑、依替卡因、依替膦酸二钠、依替膦酸、依替菲宁、盐酸依汀替丁、依替唑仑、依托度酸、依托芬那酯、盐酸依托双胍、依托咪酯、依托孕烯、盐酸依托哌酮、依托泊苷、氯苯乙嘧胺、盐酸乙苯噁啶、依曲巴明、依曲替酯、乙酸乙色胺、盐酸优卡托品、丁香酚、盐酸尤普罗辛、eveminomicin、依沙美肟、艾沙瑞林、盐酸己丙洛尔、依西美坦、法倔唑、faeriefungin、泛昔洛韦、法莫替丁、氨吡啶、泛托法隆、盐酸泛曲酮、法罗培南、法西多曲、法舒地尔、法扎拉滨、非多托秦、非尔氨酯、联苯乙酸、非洛地平、苯赖加压素、非那拉胺、非那莫、芬苯达唑、芬布芬、芬西布醇、芬氯酸、芬克洛芬、苯克洛酸、芬度柳、芬雌酸、盐酸苯丙氨乙茶碱、盐酸芬氟拉明、酚加宾、非尼米特、非尼雷司、盐酸氯苯氧甲唑、苯甲吗酮、菲诺班、硫酸苯辛替明、非诺贝特、非诺多泮、非诺洛芬、非诺特罗、苯吡帕酮、盐酸苯吟司特、芬前列林、芬喹唑、芬维A胺、芬司匹利、柠檬酸芬太尼、芬替酸、芬替克洛、芬昔康唑、盐酸非尼啶醇、非普地醇、吡磷铁钠、铁利司坦、ferrixan、硫酸亚铁、干燥的、菲立磁、ferumoxsil、盐酸非托西酯、非索非那定、富马酸非唑拉明、非西他滨、非阿尿苷、纤维蛋白原I 125、非格司亭、非律平、非那雄胺、黄酮地洛、黄酮吡醇、盐酸黄酮哌酯、夫拉扎酮、氟卡胺、氟丁特罗、氟罗沙星、氟辛克生、硫酸氟司洛尔、氟乙西泮、氟卓斯汀、氟罗布芬、夫洛非宁、氟氧头孢、氟地平、氟苯尼考、氟非宁、氟沙地尔、氟司喹南、氟氯西林、氟尿苷、fluasterone、氟扎可特、盐酸氟巴尼酯、氟苯达唑、氟西吲哚、氟氯奈德、氟康唑、氟胞嘧啶、氟氘丙氨酸、磷酸氟达拉滨、氟唑氯胺、氟脱氧葡萄糖F 18、氟多雷司、乙酸氟氢可的松、氟芬那酸、氟苯柳、氟马西尼、氟美西诺、氟甲喹、氟美立酮、氟米松、氟美吗酮、氟甲氮平、氟氨雷司、氟咪唑、氟莫奈德、氟桂利嗪、氟硝唑、氟尼缩松、氟硝西泮、氟尼辛、弗洛卡里三醇、氟轻松、乙酸氟轻松、氟可丁丁酯、氟可龙、荧光素、盐酸氟道诺霉素、氟多巴F 18、氟米龙、氟尿嘧啶、盐酸氟曲辛、氟西汀、氟甲睾酮、氟洛克生、氟哌醇胺、乙酸氟培龙、癸氟奋乃静、氟吡汀、氟泼尼龙、氟丙喹宗、氟前列醇钠、氟喹宗、盐酸氟朵林、氟氢缩松、盐酸氟西泮、氟比洛芬、氟瑞托芬、氟红霉素、氟西他滨、Fluorofamide、乙酸氟孕酮、氟替尔、三氟乙基乙烯醚、氟司哌隆、氟司必林、丙酸氟替卡松、氟曲马唑、氟曲林、氟伐他汀、氟伐他汀钠、氟伏沙明、氟齐胺、叶酸、滤泡调节蛋白、滤泡抑素、甲吡唑、甲磺酸二甲替嗪、福拉沙坦、福酚美克、forfenirmex、福美坦、福莫可他、福莫特罗、磷利酯、膦西泮、膦甲酸钠、磷霉素、磷乙酸钠、福辛普利、福辛普利拉、磷苯妥英、磷喹酮、福司地尔、福司曲星、福莫司汀、品红、碱式、呋莫西林、真菌霉素、呋喃洛芬、呋喃唑酮、呋唑氯铵、呋格雷酸钠、呋罗布芬、呋罗达唑、呋塞米、夫西地酸钠、夫西地酸、加巴喷丁、钆贝酸二葡甲胺、钆贝酸、钆布醇、钆双胺、钆特沙弗林、钆喷酸二甲葡胺、钆特酸、钆特醇、钆弗塞胺、加兰他敏、加丹司琼、盐酸加丹司琼、戈拉碘铵、硝酸镓、戈洛帕米、加洛他滨、更非辛、加莫烯酸、更昔洛韦、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉卡二醇、吉西他滨、吉美前列素、吉非罗齐、硫酸庆大霉素、龙胆紫、吉哌隆、孕氯酮、孕二烯酮、己酸孕诺酮、孕三烯酮、盐酸吉伏曲林、吉立索泮、格拉莫德、蓝萼甲素A、格来色林、格列胺脲、格列波脲、格列他尼钠、格列氟胺、格列美脲、格列吡嗪、格洛莫南、胰高血糖素、glutapyrone、谷胱甘肽抑制剂、格鲁米特、格列本脲、glycopine、格来普利、格隆溴铵、格列己脲、格列嘧啶钠、格列辛脲、格列帕脲、Gold Au 198、Gonadoctrinins、戈那瑞林、促性腺激素、戈舍瑞林、短杆菌肽、格拉司琼、格帕沙星、灰黄霉

素、愈创哌特、愈创茶碱、胍那苄、乙酸胍那苄、硫酸胍那决尔、胍西定、单硫酸胍乙啶、盐酸胍法辛、硫酸胍异喹、硫酸胍氯酚、盐酸胍诺克汀、胍诺沙苄、硫酸胍生、硫酸胍诺西芬、三盐酸胍立莫司、哈拉西泮、哈西奈德、软海绵素B、丙酸卤倍他索、卤泛群、盐酸卤泛群、卤芬酯、氢溴酸卤夫酮、Halomon、卤培米特、氟哌啶醇、卤泼尼松、卤孕酮、卤普罗近、氟烷、哈喹诺、哈霉素、人绝经期促性腺激素、hatomamicin、hatomarubigin A、hatomarubigin B、hatomarubigin C、hatomarubin D、肝素钠、赫舒反、heregulin、海他西林、海特溴铵、六氯酚:过氧化氢、己芴溴铵、六甲撑二乙酰胺、海克西定、海索苯定、硫酸海索那林、己雷锁辛、磷酸组胺、组氨酸、组织胞浆菌、组氨瑞林、氢溴酸后马托品、盐酸喹哌异丁酯、人绒毛膜促性腺激素、海恩酮、盐酸胼屈嗪、胼屈嗪Polistirex、氢氯噻嗪、重酒石酸氢可酮、氢化可的松、氢氟噻嗪、盐酸氢吗啡酮、氢溴酸羟苯丙胺、硫酸羟氯喹、奥芬氨酯、己酸羟孕酮、羟基脲、盐酸羟嗪、羟甲香豆素、莨菪碱、金丝桃素、依巴沙星、伊班膦酸、伊波加因、异波帕胺、异丁司特、异丁芬酸、布洛芬、富马酸伊布利特、乙酸艾替班特、鱼石脂、艾可替定、伊达比星、艾多昔芬、碘苷、伊决孟酮、Iemefloxacin、Iesopitron、伊非曲班、异环磷酰胺、Ilepeimide、illimaquinone、伊莫福新、伊洛马司他、伊洛达普、伊潘立酮、伊洛前列素、盐酸苯双咪唑、盐酸伊马唑旦、咪达普利、咪唑尼尔、咪唑吖啶酮、咪癸碘、盐酸双咪苯脲、盐酸咪多林、咪脲、盐酸咪洛克生、亚胺培南、盐酸丙咪嗪、米喹莫德、免疫刺激剂肽、盐酸英普咪定、茚达立酮、吲达帕胺、盐酸Indecamide、盐酸茚洛秦、靛蓝二磺酸钠、茚地那韦、吲哚菁绿、盐酸吲哚普利、吲哚利旦、吲哚美辛、吲哚美辛钠、吲哚洛芬、吲哚拉明、盐酸吲哚瑞酯、吲哚克索、盐酸茚屈林、伊诺特隆、伊诺加群、伊诺莫单抗、肌醇烟酸酯、胰岛素、干扰素、白细胞介素、伊康唑、盐酸英曲替林、碘苄胍、碘苯扎酸、碘比醇、碘卡明、碘卡酸、碘西他酸、碘达胺、碘、甲基葡胺碘肥胺、碘克沙醇、iodoamiloride、碘安替比林I 131、碘胆固醇I 131、碘多柔比星、碘马尿酸钠I 131、碘奥酮I 125、双碘喹啉、碘沙酸葡胺、Iodoxamie Acid、碘格列酸、盐酸碘非他胺I 123、碘拉醇、碘葡醇、碘葡胺、碘甘卡酸、碘古酰胺、Iohexyl、碘美普尔、碘双胺喹I 125、碘帕醇、碘番酸、碘喷托、碘苯酯、碘普西酸、碘普罗胺、碘普罗酸、碘吡多、碘吡酮、iopyrol、碘西法酸、碘丝酸、碘砜葡胺、碘琥酸、碘酞硫、碘替酸、碘酞酸钠、碘他拉酸、碘赛特、碘曲仑、碘曲西酸、碘酪氨酸I 131、碘佛醇、Ioxagiate钠、碘克沙酸葡胺、碘克沙酸、碘昔兰、羟泛影酸、依帕利特、伊培沙宗、伊匹达克林、胺碘苯丙酸钙、薯醇、4-、异丙托溴铵、依普黄酮、伊普吲哚、异丙苯甘酸、异丙硝唑、异丙铂、盐酸异丙沙明、伊沙匹隆、厄贝沙坦、伊立替康、伊洛沙星、伊罗普拉、伊索拉定、伊替马唑、伊沙司坦、双丁噁唑、伊波格雷、异帕米星、异本加唑、异丁坦苯、异卡波肼、异康唑、异他林、异氟氧硫平、乙酸异氟泼尼龙、异氟烷、异氟磷酸盐、isohomohalicondrin B、异亮氨酸、盐酸伊索马唑、盐酸异戊拉明、异烟肼、异丙碘胺、异丙醇、异丙基乌诺前列酮、盐酸异丙肾上腺素、异山梨醇、单硝酸异山梨酯、依索喹胺、异维A酸、伊索克酸、伊索昔康、盐酸苯氧丙酚胺、伊拉地平、伊他美林、伊他司琼、伊他格雷、伊托必利、伊曲康唑、伊维菌素、jasplakinolide、交沙霉素、卡哈拉德F、卡拉芬净、硫酸卡那霉素、盐酸氯胺酮、酮色林、酮佐辛、凯他唑仑、凯托沙、富马酸凯替帕明、酮康唑、酮洛芬、酮啡诺、酮咯酸、富马酸酮替芬、吉他霉素、盐酸拉贝洛尔、拉西地平、拉西地平、拉克替醇、拉替维辛、拉埃内克、拉呋替丁、三乙酸片螺素-N、拉米非班、拉米夫定、拉莫三嗪、拉诺康唑、拉诺辛、兰吡立松、兰瑞肽、兰索拉唑、拉坦前列素、lateritin、月桂氮卓酮、月桂基异喹啉氮鎓溴化物、琥珀酸拉伏替丁、拉扎贝胺、来西贝特、雷拉霉素、来米地

平、来明拉唑、来那西普、来尼喹新、来格司亭、仑哌隆、硫酸香菇多糖、瘦素、leptolstatin、乐卡地平、麦角腈、来立司琼、盐酸来替米特、来曲珠利、来曲唑、亮氨酸、leucomyzin、乙酸利普安、利普安+雌激素+孕酮-、亮丙瑞林、左旋苯丙胺琥珀酸盐、左旋咪唑、乳糖醛酸左多巴酚丁胺、Leveromakalim、左乙拉西坦、Leveycloserine、左倍他洛尔、左布诺洛尔、左布比卡因、左卡巴斯汀、左卡尼汀、左旋多巴、左羟丙哌嗪、左氧氟沙星、左呋喃他酮、左亚叶酸钙、左旋乙酰美沙酮、左旋乙酸盐酸美沙酮、左莫普洛尔、盐酸左南曲多、左旋异肾上腺素、左炔诺孕酮、萘磺酸左丙氧芬、苯丙青霉素钾、左美洛昔芬、酒石酸左啡诺、左西孟旦、左舒必利、左甲状腺素钠、盐酸左噁屈尔、来昔帕泛、来红霉素、利阿唑、赖苯普利、盐酸利达脒、利多卡因、利多苯宁、利多氟嗪、利法利嗪、利贝特、利非贝罗、林那罗汀、林可霉素、线性多胺类似物、利诺格列、利诺吡啶、利诺曲班、林西多明、林替曲特、林托必利、碘塞罗宁I 125、碘塞罗宁钠、复方甲状腺素、利沙必利、赖诺普利、lissoclinamide 7、硫酸利沙齐农、洛铂、氯苯扎利钠、洛布卡韦、氯德拉苯、洛度沙胺、盐酸洛非咪唑、草酸洛芬太尼、盐酸洛非帕明、盐酸洛非西定、蚯蚓磷脂、洛美沙星、洛美利嗪、盐酸洛美曲林、洛美曲索、洛蒙真菌素、Lomoxicam、洛莫司汀、氯萘帕林、氯那唑酸、氯尼达明、盐酸洛哌丁胺、氯碳头孢、盐酸劳拉义明、氯雷他定、劳拉西泮、劳氨酯、盐酸Lorcamide、氯瑞唑、Loreinadol、氯戊米特、氯甲西泮、氯诺昔康、氯诺昔康、氯他拉明、氯扎封、氯沙坦、氯西加酮、洛索蒽醌、盐酸洛硫嗪、氯替泼诺、洛伐他汀、洛韦胺、洛沙平、洛索立宾、、芦贝鲁唑、盐酸甲硫蒽酮、鲁非罗尼、甲磺酸卢罗司琼、勒托替康、黄体生成素、镥、乙酸黄体瑞林、luzindole、阿朴酸钠、氨棕己胺、利迪霉素、利地霉素、利奈孕醇、赖氨酸加压素、赖氨酸、利索茶碱、溶葡球菌酶、裂解肽、马杜霉素、磺胺米隆、爪蟾抗菌肽2酰胺、水杨酸镁、硫酸镁、厚朴酚、美坦辛、马来他姆、野梧桐色烯、野梧桐素、马洛替酯、马洛替酯、锰福地吡、马尼地平、曼尼瓦霉素A、甘露醇、抑甘露糖苷酶素A、手霉素E、手霉素F、马哌斯汀、马普替林、马立马司他、Martek 158708、Martek 92211、马索罗酚、maspin、massetolide、基质溶解素抑制剂、美登素、琥珀酸马扎哌汀、马吲哚、甲苯咪唑、盐酸美贝维林、甲溴菲宁、美布氨酯、盐酸美加明、盐酸氮芥、甲氯环素、甲氯灭酸钠、甲氟喹、二丁酸甲氯松、盐酸美达西泮、美多力农、美屈孕酮、美沙洛尔、甲羟孕酮、甲羟松、盐酸美克洛嗪、甲芬那酸、甲苯地尔、盐酸美芬雷司、美非沙胺、盐酸甲氟喹、美夫西特、美加米星磷酸钾、乙酸甲地孕酮、葡甲胺、美格鲁托、乙酸美伦孕酮、盐酸美利曲辛、美法仑、盐酸异喹啉、盐酸美大麻坦、美诺酮、美诺立尔、尿促性素、硫酸甲氧苯汀、美帕曲星、溴美喷酯、盐酸哌替啶、硫酸美芬丁胺、美芬妥英、甲苯比妥、盐酸甲哌卡因、甲丙氨酯、盐酸美普他酚、美喹多司、汞林钠、美巴龙、巯嘌呤、氯酚汞、汞、氨化的、Merisoprol Hg 197、美罗培南、美沙拉嗪、美西拉宗、美索达嗪、美睾酮、美雌醇、盐酸美舒普林、盐酸美他洛尔、奥西那灵、重酒石酸间羟胺、美地沙酮、甲烯前列素、美替瑞林、二甲双胍、氯化乙酰甲胆碱、美他环素、盐酸美沙酮、乙酸美沙多、美沙噻嗪、盐酸脱氧麻黄素、甲喹酮、醋甲唑胺、甲地嗪、乌洛托品、美替诺龙乙酸酯、美替妥英、甲氧西林钠、甲巯咪唑、甲硫氨酸酶、甲硫氨酸、美替沙腙、盐酸美噻吨、美索巴莫、美索比妥钠、甲氧夫啉、氨甲蝶呤、左美丙嗪、美绍瑟酮、甲氧氟烷、甲琥胺、甲氯噻嗪、帕莫酸甲酯10、甲硝阿托品、甲苄索氯铵、甲基多巴、盐酸甲基多巴乙酯、亚甲基蓝、马来酸甲麦角新碱、甲基组胺、R-α、单磷酸甲基肌苷、盐酸哌甲酯、甲泼松龙、甲睾酮、双醋甲异炔诺醇、美西麦角、马来酸美西麦角、甲硫米特、甲硫平、美替普林、甲硫咪胺、美替洛尔、盐酸美替唑啉、乙酸美克法胺、甲氧氯普胺、碘二甲箭毒、美托孕素、美托拉宗、美托哌

丙嗪、氯苯氨啶、美托洛尔、美托喹嗪、美曲膦酯、甲泛葡胺、甲泛影钠、甲硝唑、美妥替哌、美替拉酮、甲基酪氨酸、盐酸美西律、美利酸钾、美洛西林、mfonelic Acid、盐酸米安色林、米贝拉地尔、二盐酸米贝拉地尔、米勃酮、米歇尔胺B、咪康唑、微鞘藻素A、咪达氟、盐酸咪达唑仑、米多君、米非司酮、米福酯、米格列醇、米拉醋胺、米拉美林、米屈肼、咪仑哌隆、米利哌汀、米那普伦、米力农、米替福新、盐酸米姆本、米那普令、米那索龙、米诺罗米、米诺环素、米诺地尔、盐酸米氟嗪、米欧卡霉素、米普拉苷、米芬太尼、米立司亭、盐酸米林霉素、马来酸米立司琼、米氮平、错配的双链RNA、米索硝唑、米索前列醇、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、米托洁林、米托胍腙、二溴卫矛醇、米托马星、丝裂霉素、米托萘胺、米托司培、米托坦、米托蒽醌、米库氯铵、米伐折醇、米安普利、米克昔定、咪唑斯汀、咪唑立宾、吗氯贝胺、莫达非尼、硫酸莫达林、Modecamide、莫昔普利、莫法罗汀、盐酸莫非吉兰、莫苯唑酸、莫拉司亭、吗林那宗、盐酸吗啉吲酮、吗多明、莫米松、马来酸莫那匹尔、莫能星、单辛精、孟鲁司特钠、孟替瑞林、莫哌达醇、莫雷西嗪、酒石酸莫仑太尔、莫雷西嗪、吗尼氟酯、硫酸吗啡、鱼肝油酸钠、莫沙帕明、莫沙必利、motilide、莫维A胺、拉氧头孢二钠、莫沙佐辛、莫昔普令、吗硝唑、莫索尼定、流行性腮腺炎皮试抗原、芥抗癌剂、莫唑胺、印度洋海绵B、霉酚酸、myriaporone、大麻折尼、大麻隆、盐酸大麻坦、盐酸大麻克酯、萘丁美酮、N-乙酰地那林、辅酶I、那氟沙星、纳多洛尔、那屈肝素钙、那法道曲、萘莫司他、那法瑞林、萘夫西林钠、萘酚平、盐酸萘咪酮、萘非可特、苹果酸甲萘甲氧胺、盐酸萘福昔定、草酸萘呋胺、盐酸萘替芬、萘哌地尔、那格列钒、那瑞替喷、盐酸纳布啡、萘啶酮酸钠、萘啶酮酸、纳美芬、盐酸纳美酮、纳洛酮+喷他佐辛、纳曲酮、纳莫雷特、苯丙酸诺龙、盐酸南曲朵、盐酸萘帕他定、萘二磺酸盐、盐酸奈帕咪唑、napaviin、盐酸萘甲唑林、萘萜二醇、萘普生、萘普索、奈沙加群、盐酸萘拉诺、甲基盐霉素、那拉曲坦、那托司亭、那沙普酶、那他霉素、那替普酶、盐酸那高利特、奈必洛尔、尼拉霉素、奈达铂、奈多罗米、盐酸奈法唑酮、盐酸奈氟齐特、盐酸奈福泮、马来酸奈来扎林、盐酸奈尼唑啉、奈莫柔比星、棕榈酸新霉素、溴新斯的明、奈立膦酸、硫酸奈替米星、中性肽链内切酶、中性霉素、奈韦拉平、盐酸萘西利定、尼克酸、硝溴生、盐酸尼卡地平、尼麦角林、氯硝柳胺、尼可地尔、烟醇、硝苯地平、Nifirmerone、氟蚁灵、硝呋拉定、硝呋地腙、硝呋太尔、硝呋隆、硝呋达齐、硝呋米特、硝呋吡醇、硝呋奎唑、硝呋噻唑、尼鲁米特、尼伐地平、尼马宗、尼莫地平、尼培替丁、尼拉伏林、尼立达唑、尼萨霉素、尼司特罗甲磺酸盐、乳酸链球菌素、尼索氨酯、尼索地平、尼索西汀、乙酸尼司特林、硝苯肿酸、硝唑尼特、硝替卡朋、盐酸硝呋旦、盐酸硝拉明、盐酸硝苯咪唑、硝西泮、尼群地平、硝环素、硝旦、呋喃妥因、呋喃西林、硝酸甘油、硝甲酚汞、硝米特、柠檬酸硝米芬、一氧化二氮、硝基氧化物抗氧剂、nitrullyn、尼伐可醇、尼维美酮钠、尼扎替丁、诺柏斯汀、诺考达唑、诺拉霉素、诺利溴胺、马来酸诺米芬辛、盐酸诺美沙朵、诺勃酮、重酒石酸去甲肾上腺素、炔诺酮、异炔诺酮、诺氟沙星、诺氟烷、诺孕酯、诺孕美特、炔诺孕酮、盐酸去甲替林、那可丁、新生霉素钠、N-取代苯甲酰胺、奴芬克索、尼尔雌醇、制霉菌素、O6-苄基鸟嘌呤、双复磷、奥卡哌酮、盐酸奥芬太尼、奥西普隆、辛酸、奥他酰胺、盐酸奥替尼啶、奥托君、奥曲肽、磷酸奥克替林、氧氟沙星、Oformine、okicenone、奥氮平、寡核苷酸、奥洛他定、奥普力农、奥沙拉嗪、奥沙拉嗪钠、奥伐尼、奥美拉唑、奥那司酮、昂丹司琼、昂唑司特、卵母细胞成熟抑制剂、盐酸奥匹哌醇、奥拉星、硝酸奥康唑、奥古蛋白、奥利司他、奥马铂、奥美普林、奥硝唑、奥帕诺辛、柠檬酸奥芬那君、奥沙特隆、奥腾折帕、苯唑西林钠、氧格雷酯、奥沙利铂、盐酸奥沙香豆素、奥沙米索、奥沙尼喹、氧雄龙、双羟萘酸奥克太尔、盐酸羟

丙替林、奥沙普秦、奥沙巴唑、奥沙米特、oxaunomycin、奥沙西泮、奥卡西平、奥生多龙、奥昔卡因、富马酸奥昔托隆、奥芬达唑、羟苯甘氨酸、奥苯达唑、奥昔康唑、羟多巴胺、奥昔膦酸、奥昔芬净盐酸盐、奥昔啡烷、肟莫南、肟莫南钠、奥哌咪酮、奥拉西坦、奥昔拉米、奥昔舒仑、盐酸奥美替丁、奥索地平、苯丙酸奥索孕酮、奥索利酸、盐酸氧烯洛尔、胆茶碱、盐酸奥昔布宁、奥昔氯生、羟考酮、盐酸羟甲唑啉、羟甲烯龙、盐酸羟吗啡酮、奥昔哌汀、羟布宗、奥昔嘌醇、土霉素、催产素、奥扎格雷、奥唑林酮、紫杉醇、钯铵、帕地霉素、帕利那韦、棕榈酰基根毒素、帕莫酸钠、帕马苷、硫酸帕马洛尔Pa、帕米格雷、帕米膦酸二钠、帕米膦酸、帕那普隆、帕那美新、人参炔三醇、泮考必利、泮库溴铵、帕尼培南、pannorin、帕诺米芬、泛硫乙胺、泮托拉唑、盐酸罂粟碱、帕拉巴汀、对氯苯酚、三聚乙醛、乙酸帕拉米松、盐酸瑞尼托林、溴帕拉喷酯、双羟萘酸副品红、帕苯达唑、盐酸帕康唑、镇痛剂、硫酸帕立太特、盐酸帕吉林、帕肝素钠、硫酸巴龙霉素、帕罗西汀、小白菊内酯、帕曲星、保洛霉素、帕折普汀、帕秦克隆、帕佐昔特、帕珠沙星、培氟沙、培门冬酶、培戈汀、盐酸培兰色林、培得星、培利霉素、培维A、盐酸培力农、培美酸、五甲哌丙胺、吡嘧司特、匹莫林、培那西林、硫酸喷布洛尔、喷昔洛韦、五氟利多、苄星青霉素G、青霉素G钾、普鲁卡因青霉素G、青霉素G钠、青霉素V、苄星青霉素V、海巴明青霉素V、青霉素V钾、喷他氨酯、季戊四醇四硝酸酯、喷他夫西、喷他脒、戊吗酮、奈莫司汀、甲硫酸戊哌啶酯、喷他佐辛、喷替酸、马来酸喷硫平、喷替吉肽、喷替米星、戊胺唑酮钠、戊巴比妥、喷托孟、喷托普利、戊聚糖、喷司他丁、己酮可可碱、戊硝醇、喷卓唑、硫酸培洛霉素、胃酶抑素、全氟溴烷、perfofamide、培磷酰胺、培高利特、马来酸哌克昔林、紫苏醇、培哚普利、培哚普利拉、哌拉平、扑灭司林、哌罗匹隆、奋乃静、苯乙酰脲、苯乙利定、吩嗪霉素、盐酸非那吡啶、甘油保泰松钠、芬卡米特、盐酸苯环利定、酒石酸苯甲曲秦、硫酸苯乙肼、盐酸芬美曲秦、苯巴比妥、盐酸酚苄明、苯丙香豆素、苯基丝氨酸、phensuccinal、苯琥胺、芬特明、盐酸苯丁胺、甲磺酸酚妥拉明、Phentoxifylline、对氨基水杨酸苯酯、乙酸苯酯、苯丙氨酸、苯丙氨酰基酮康挫、保泰松、盐酸去氧肾上腺素、盐酸苯丙醇胺、苯丙醇胺Polistirex、盐酸苯吡氨醇、苯妥英、磷酸酶抑制剂、毒扁豆碱、哌西那朵、毕西巴尼、匹考群二乙醇胺、胡黄连活素、吡库特罗、匹多莫德、Pifamine、匹鲁卡品、pilsicamide、匹马吉定、盐酸匹美汀、匹米前列素、匹莫苯旦、匹莫齐特、吡那地尔、匹那多林、吲哚洛尔、比美诺、匹诺塞林、盐酸哌氧平、吡格列酮、匹泮哌隆、匹哌氮酯、吡库溴铵、哌拉西嗪、哌拉西林钠、马来酸哌拉酰胺、哌嗪、哌泊溴烷、哌泊舒凡、棕榈酸哌泊噻嗪、盐酸哌泊索仑、派普唑林、盐酸匹喹酮、盐酸哌喹齐尔、吡拉西坦、盐酸吡喃达明、吡柔比星、吡拉莫南钠、吡拉唑酸、吡苄青霉素钠、乙酸吡布特罗、匹仑哌隆、盐酸哌仑西平、吡咯他尼、吡非尼酮、吡地西林钠、吡膦酸钠、吡前列素、吡曲克辛、盐酸吡利霉素、吡吲哚、吡吗格雷、盐酸吡美诺、四甲苯喃酯、吡罗克酮、吡罗达韦、吡咯司特、酒石酸吡咯格列、匹罗酯、吡拉酰胺、盐酸吡罗蒽醌、吡罗昔康、匹罗昔酮、吡洛芬、吡喹诺唑、哌多明、普尼拉明、垂体、后面的、盐酸匹氨青霉素、匹伏普利、苯噻啶、胎盘素A、铂化合物、铂-三胺络合物、普卡霉素、普洛美坦、乙二胺泊比司特、普达非洛、太平洋漆树提取物、甲硫酸泊尔定、聚氨葡糖、Polignate钠、硫酸多粘菌素B、泊利噻嗪、泊那司他、卟吩姆钠、泊非霉素、氯化钾、碘化钾、高锰酸钾、聚维酮碘、普拉洛尔、氯解磷定、盐酸普拉西坦、盐酸普莫卡因、普拉氯铵、马来酸普拉朵林、普伐他汀(普拉固)、普拉西泮、哌唑嗪、盐酸哌唑嗪、泼那扎特、泼尼卡酯、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯、琥珀酸孕烯醇酮、盐酸普瑞特罗、盐酸普立地芬、普立非酮、盐酸丙胺卡因、奥美拉唑、磷酸伯氨喹、普米洛

尔、扑米酮、赖诺普利、氨丁三醇普林米特、普啉索旦、盐酸普齐地洛、盐酸普罗地芬、丙磺舒、安克罗米、普罗布考、盐酸普鲁卡因胺、盐酸普鲁卡因、盐酸丙卡巴肼、盐酸丙卡特罗、丙氯拉嗪、盐酸普鲁卡因、盐酸丙卡巴肼、盐酸丙卡特罗、丙氯拉嗪、普西奈德、丙氯诺、盐酸丙环定、盐酸普罗利定、普罗度酸、盐酸普罗法朵、普洛加胺、黄体酮、丙谷胺、人胰岛素原、脯氨酸、盐酸普罗林坦、盐酸丙嗪、盐酸异丙嗪、盐酸普罗帕酮、丙帕锗、丙泮尼地、溴丙胺太林、盐酸丙美卡因、硝酸丙酯、丙戊茶碱、盐酸奥昔利平、普匹卡星、丙酰马嗪、丙酸、丙酰肉碱、L-、丙吡兰、丙吡兰+扑热息痛、丙哌维林、丙泊酚、盐酸丙氧卡因、右丙氧芬

[0359] 盐酸盐、盐酸普萘洛尔、西沙比利、丙基双吖啶酮、丙己君、丙碘酮、丙硫氧嘧啶、普罗喹宗、丙利酸钾、盐酸普罗克生、海葱次苷、前列他林、prostratin、硫酸鱼精蛋白、protegrin、普罗瑞林、protosufloxacin、盐酸普罗替林、普罗沙唑、柠檬酸普罗沙唑、普昔罗米、酒石酸普罗啡烷、普卢利沙星、盐酸伪麻黄碱、嘌呤霉素、红紫素、吡拉布隆、噻嘧啶、双羟萘酸盐、吡嗪酰胺、吡唑呋喃、吡唑啉吖啶、溴吡斯的明、马来酸吡拉明、乙胺嘧啶、吡诺林、吡啶硫酮钠、吡啶硫酮锌、盐酸吡咯戊酮、马来酸吡咯沙敏、吡咯卡因、盐酸吡咯利芬、硝吡咯菌素、恩波吡维铵、马来酸夸达佐辛、夸西泮、喹齐酮、夸唑定、喹唑司特、喹硫平、喹夫拉朋、喹高利特、喹哪啶蓝、喹那普利、喹普利拉、盐酸喹唑嗪、奎勃龙、Quinctolate、乙酸喹癸胺、喹度溴铵、盐酸喹洛雷、炔雌醚、喹法米特、乙酸奎孕醇、奎孕酮、葡萄糖酸奎尼丁、盐酸Quinielorane、硫酸奎宁、盐酸喹吡罗、硫酸喹丙那林、奎奴普丁、马来酸喹哌嗪、雷贝拉唑钠、消旋甲砜霉素、消旋肾上腺素、raf拮抗剂、Rafoxamide、雷利托林、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷马曲班、雷米普利、雷莫拉宁、雷莫司琼、雷奈酸、雷尼霉素、雷尼替丁、雷诺嗪、蛇根木、瑞卡南、盐酸瑞卡南、瑞氯西泮、瑞加韦单抗、瑞拉司亭、松弛素、瑞洛霉素、盐酸瑞马酰胺、盐酸瑞芬太尼、瑞前列醇、瑞莫必利、瑞吡司特、瑞普米星、盐酸瑞普特罗、利血平、resinferatoxin、间苯二酚、去甲基化瑞替普汀、reticulon、瑞肝素钠、瑞维齐农、羟乙磷酸铼Re 186、根霉素、利巴米诺、利巴韦林、利波腺苷、核酶、利卡司琼、利多格雷、利福布汀、利福美坦、利福克昔、利福米特、利福平、利福喷汀、利福昔明、视黄酰胺、利洛吡司、利鲁唑、金刚乙胺、盐酸林卡唑、利美索龙、氢溴酸利米特罗、利莫罗近、利奥地平、利奥前列素、利帕西泮、利匹沙坦、利塞膦酸钠、利塞膦酸、利索卡因、盐酸利索利特、利喷西平、维思通、利培酮、利坦色林、利替培南、利托君、利鲁司特、利托那韦、苯甲酸利扎曲普坦、盐酸罗卡斯汀、罗库溴铵、罗多卡因、罗氟烷、罗谷亚胺、罗希吐碱、罗他霉素、Roletamicide、罗加米定、罗利普令、咯利普兰、罗利环素、罗咯定、氯马扎利、罗莫肽、罗硝唑、罗匹尼罗、盐酸罗匹妥英、罗哌卡因、罗匹嗪、罗喹美克、罗沙米星、罗索沙星、罗托沙敏、roxaitidine、罗沙肿、罗克吲哚、罗红霉素、rubiginone Bi、鲁波西、芦氟沙星、卢帕他定、芦他霉素、卢扎朵仑、沙贝鲁唑、沙芬戈、沙非罗尼、沙托品、沙丁胺醇、R--、柳胆来司、马来酸沙乙酰胺、水杨醇、水杨酰胺、水杨酸葡甲胺、水杨酸、沙美特罗、沙那西定、双水杨酯、沙美利定、山帕曲拉、山环素、山费培南、血根氯铵、沙康唑、沙普立沙坦、沙丙蝶呤、沙奎那韦、盐酸沙氟沙星、乙酸沙拉新、SarCNU、sarcophytol A、沙格司亭、沙莫西林、沙匹西林、沙格雷酯、沙芦普酶、沙特力农、沙替格雷、沙妥莫单抗喷地肽、锡克试验对照品、司可芬净、氢溴酸东莨菪碱、盐酸Scrazaipine、Sdi 1模拟物、司骨化醇、司可巴比妥、Seelzone、乙酸司格列肽、司来吉兰、盐酸司来吉兰、硫化硒、硒甲硫氨酸Se 75、塞福太、司美利特、生度米星、司莫地尔、司莫司汀、感测寡核苷酸、氯司帕唑、盐酸氯氟哌醇、司普立糖、盐酸塞罗西汀、乙酸司拉克肽、马来酸

麦角克索、丝氨酸、丝美辛、乙酸舍莫瑞林、舍他康唑、舍吲哚、舍曲林、司普替林、司托哌隆、司韦单抗、七氟烷、司佐胺、西波吡啶、盐酸西布曲明、信号转导抑制剂、硅雄酮、西立匹特、西替普酶、硝酸银、西孟旦、辛曲秦、辛伐他汀、辛卡利特、西奈芬净、西硝地尔、辛纳必醇、西帕曲近、西罗莫司、西索米星、西托糖苷、西佐呋喃、索布佐生、淀粉硫酸钠、碘化钠I 123、硝普钠、羟丁酸钠、苯乙酸钠、水杨酸钠、索尔醇、酒石酸苯哌乙噁唑、猪丙氨生长素、盐酸索金刚胺、生长调节素B、生长调节素C、人蛋氨生长素、生长激素、猪诺生长素、牛度生长素、索纳明、索比尼尔、索立夫定、索他洛尔、盐酸索特瑞醇、司帕沙星、磷乙酰天冬氨酸钠、磷乙酰天冬氨酸、司帕霉素、硫酸金雀花碱、盐酸大观霉素、Spicamycin D、螺哌隆、甲磺酸螺朵林、螺旋霉素、盐酸螺普利、螺普利拉、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺内酯、螺铂、螺沙宗、splenopentin、海绵抑制素1、镝双胺、角鲨胺、盐酸司他霉素、焦磷酸亚锡、亚锡硫胶体、司坦唑醇、维司托隆、星状孢子素、司他夫定、司替霉素、乙酸司腾勃龙、司替罗宁、司替碘铵、司洛碘铵、stipiamide、司替戊醇、stobadine、硫酸链霉素、链霉素异烟肼、链黑霉素、链佐星、基质溶素抑制剂、氯化锶Sr 89、succibun、二硫琥珀酸、氯化琥珀胆碱、硫糖铝、硫糖酯钾、舒多昔康、舒芬太尼、舒福替丁、硫西泮、舒巴坦匹酯、硝酸硫康唑、磺胺苯、磺胺苯酰、磺胺醋酰、磺胺西汀、磺胺嘧啶、磺胺多辛、磺胺林、磺胺甲基嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲噻二啶、磺胺甲噁唑、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺噁唑、磺胺酸锌、磺胺硝苯、柳氮磺吡啶、磺胺异噻唑、磺胺吡唑、盐酸磺苄心定、sulfinosine、磺吡酮、磺胺异噁唑、磺粘菌素、盐酸磺丁喘宁、sulfoxamine、Sulinldac、硫马林、舒硝唑、舒洛地尔、磺氯苯脲、硫培南、草酸舒洛昔芬、舒必利、硫前列酮、舒他西林、舒噻嗪、舒托必利、硫鲁司特、舒马罗汀、舒马普坦、森西林钠、舒普罗酮、舒洛芬、suradista、舒拉明、舒福姆、马来酸Suricamide、舒立托唑、马来酸舒罗吖啶、硫酸琥甲哌酯、苦马豆素、西马克里姆、氯氧三嗪、盐酸昔美汀、合成糖胺聚糖、盐酸硫胺素(Taciamine Hydrochloride)、盐酸他克林、他克莫司、盐酸酞氨西林、左环十四酮酚、他利霉素、他莫司汀、他美辛、他尼氟酯、盐酸他洛普仑、他洛柳酯、盐酸他美曲林、他莫昔芬、富马酸坦帕明、盐酸坦索罗辛、盐酸甲噻吲胺、坦度螺酮、tapgen、他前列烯、他索沙坦、牛磺莫司汀、紫杉烷、Taxoid、琥珀酸他扎朵林、他扎司特、他扎罗汀、盐酸他齐茶碱、他唑巴坦、他唑非隆、盐酸他佐洛尔、特丁非隆、替布喹、比西酸锝Tc 99m、替克洛占、替可加兰钠、Teecleukin、替氟烷、替加氟、得理多、替考拉宁、替仑西平、tellurapyrylium、替美司坦、替米沙坦、端粒酶抑制剂、盐酸替洛蒽醌、盐酸替鲁地平、盐酸替马沙星、甲硫托铵、替马西泮、替美斯汀、替莫普利、替莫西林、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼达普、替尼泊苷、替诺柳、替诺昔康、替吡吲哚、替泊沙林、替普罗肽、特拉唑嗪、特比萘芬、硫酸特布他林、特康唑、特非那定、特拉伏沙、特麦角脲、乙酸特立帕肽、特拉吉仑、特利加压素、特罗地林、盐酸特罗扎林、替罗昔隆、特他洛尔、替昔康、替西米德、睾内酯、睾酮、丁卡因、四氯十氧化物、四环素、盐酸四氢唑啉、盐酸四咪唑、葡胺四唑司特、tetrazomine、替曲膦、四羟醌、四氧普林、四氢甲吲胺、thaliblastine、沙利度胺、益多酯、茶碱、噻苯唑、硫唑嘌呤、甲砜霉素、硫戊巴比妥、盐酸硫西新、氯化噻丙铵、硫乙拉嗪、硫汞苯磺钠、硫柳汞、噻可拉林、thiofedrine、硫鸟嘌呤、thiomarinol、硫喷妥钠、噻普酰胺、硫利达嗪、噻替派、替沃噻吨、盐酸替芬那米、苯硫甲青霉素钾、塞仑、托扎啉酮、苏氨酸、凝血酶、促血小板生成素、促血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南、盐酸甲状米登、特洛新1 125、特洛新1 131、硫克司特、硫克司特钠、噻加宾、噻美尼定、噻奈普汀、

tiapafant、盐酸噻帕米、盐酸噻拉米特、噻唑呋林、硫代硫酸钠、替勃龙、替贝酸、丙酸替卡贝松、替卡波定、羧噻酚青霉素甲苯酯钠、替克拉酮、噻氯匹定、替尼酸、替诺洛尔、替呋酸钠、替吉莫南二胆碱、替孕醇、盐酸替来他明、盐酸替利定、替利洛尔、替洛芬阿酯、盐酸替洛隆、替鲁膦酸二钠、替鲁膦酸、替美呋酮、乙酸替莫贝松、噻吗洛尔、乙基锡初紫红素、替大麻酚、替硝唑、亭扎肝素钠、噻康唑、硫达唑嗪、噻碘氯铵、盐酸硫哌立酮、硫平酸、盐酸替螺酮、硫替丁、噻托溴铵、噻昔达唑、盐酸噻戊托辛、替泼尼坦、盐酸替普洛尔、替普司特葡甲胺、盐酸替普地尔、替奎安、盐酸替喹胺、tirandalydigin、替拉扎明、替可的松匹伐酯、盐酸替扎尼定、妥布霉素、Tocamide、托荻非、盐酸托芬那辛、妥拉洛尔、妥拉磺脲、盐酸妥拉唑啉、甲苯磺丁脲、托卡朋、托西拉酯、托法胺、托加比特、拉莫三嗪、托利咪酮、托林达酯、托美丁、托萘酯、托泊酮1 131、甲苯磺吡胺、托瑞司他、托鲁司特、盐酸托莫西汀、甲横酸托那佐辛、托吡酯、托泊替康、盐酸拓泊替康、托森亭、托普雄酮、托喹嗪、托拉塞米、托瑞米芬、托拉塞米、托西芬、托氟沙星、全能干细胞因子、曲卡唑酯、曲弗明、曲洛奈德、盐酸曲马多、盐酸曲马唑啉、群多普利、氨甲环酸、曲尼司特、Transcamide、翻译抑制剂、曲呫诺、盐酸曲唑酮、曲唑酮-HCL、盐酸曲苯佐明、盐酸曲芬太尼、曲洛酯、马来酸曲匹泮、乙酸曲托龙、维A酸、三醋精、三乙酰尿苷、三嗪芬净、曲安西龙、硫酸曲安吡嗪、氨苯蝶啶、三唑仑、三苄糖苷、三癸精、三甲氧苯酯酰胺、三氯噻嗪、毛透明蛋白、曲西立滨、三柠檬酸酯、三氯酚哌嗪、三氯福司钠、三氯奈德、曲恩汀、三苯格雷、三氟黄、三氟洛辛、三氟巴占、三氟米酯、盐酸三氟拉嗪、三氟哌多、三氟丙嗪、盐酸三氟丙嗪、三氟尿苷、盐酸苯海索、曲洛司坦、盐酸三甲氧唑啉、曲美孕酮、酒石酸异丁嗪、三甲双酮、曲美芬樟磺酸盐、盐酸曲美苄胺、甲氧苄啶、曲美托嗪、三甲曲沙、曲米帕明、曲莫前列素、盐酸曲莫沙明、三油酸甘油酯1 125、三油酸甘油酯1 131、甲磺酸氢萘吡苯酮、曲帕胺、盐酸曲吡那敏、盐酸曲普利啶、曲普瑞林、三磺嘧啶、曲氯新钾、曲格列酮、三乙醇胺、三乙酰竹桃霉素、trombodipine、氨丁三醇、盐酸托烷色林、托吡卡胺、莨菪酯、托烷司琼、丙大观霉素、曲伐沙星、曲韦定、色氨酸、结核菌素、氯化筒箭毒碱、盐酸妥布氯唑、tucarcsol、妥布特罗、妥罗雄脲、泰巴氨酯、泰隆基宁、丁碘苄丁酸钠、酪氨酸、短杆菌素、酪氨酸磷酸化抑制剂、乌苯美司、乌达西泮、十一碳酸、尿嘧啶氮芥、乌拉地尔、尿素、乌瑞替派、尿苷三磷酸、尿促卵泡素、尿激酶、熊去氧胆酸、伐昔洛韦、缬氨酸、戊诺酰胺、丙戊酸钠、丙戊酸、缬沙坦、伐米胺、vanadeine、万古霉素、vaminolol、盐酸伐哌前列素、伐普肽、variolin B、血管加压素、维库溴铵、维拉雷琐、马来酸维吖啶、文拉法辛、盐酸维拉朵林、藜芦明、盐酸维拉帕米、verdins、盐酸维立洛泮、维鲁司特、维罗茶碱、veroxan、维替泊芬、维司力农、苦甘草醇、阿糖腺苷、氨己烯酸、盐酸维洛沙秦、硫酸长春碱、柠檬酸长春布宁、乙烯磷、长春考酯、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸环氧长春碱、长春瑞滨、长春西汀、长春培醇、维撒丁(vinxaltine)、硫酸长春利定、维前列醇、维吉霉素、绿黄菌素、韦罗肟、vitaxin、伏拉佐辛、伏立康唑、伏氯唑、伏高利特、华法林钠、扎莫特罗、占诺美林、异丙氧蒽酸钠、烟酸占替诺、珍米洛非班、联苯利平、联苯丁酸、希洛班、希莫洛芬、希帕胺、甲磺酸佐尔啡诺、甲苯磺酸甲苯乙脒、盐酸赛拉嗪、盐酸塞洛唑啉、木糖、yangambin、扎普利、zacopride、扎鲁司特、扎西他滨、扎来普隆、扎螺酮、盐酸唑替丁、扎托洛芬、扎那米韦、占吉仑、扎诺特隆、善卫得、Zarirlukast、扎替雷定、扎托司琼、马来酸扎托司琼、折那司他、甲横酸泽来索兴、折尼铂、折仑诺、齐多美辛、齐多夫定、齐罗硅酮、齐仑太尔、亚苄维、齐留通、盐酸齐美利定、十一碳烯酸、嗪多群、盐酸齐诺康唑、净司他丁、盐

酸苯丁碘喘宁、净韦肟、齐拉西酮、Zobolt、佐芬普利钙、佐芬普利拉、盐酸佐拉敏、盐酸唑拉西泮、唑来膦酸、盐酸佐勒汀、佐米曲普坦、唑吡坦、佐美酸钠、佐美他平、盐酸佐尼氯唑、唑尼沙胺、佐匹克隆、唑泊司他、佐伯霉素、盐酸佐柔比星、佐替平、珠卡赛辛、JTT-501(PNU-182716)(瑞格列扎)、AR-H039122、MCC-555(萘格列酮)、AR-H049020、替格列扎)、CS-011(CI-1037)、GW-409544X、KRP-297、RG-12525、BM-15.2054、CLX-0940、CLX-0921、DRF-2189、GW-1929、GW-9820、LR-90、LY-510929、NIP-221、NIP-223、JTP-20993、LY 29311 Na、FK 614、BMS 298585、R 483、TAK 559、DRF 2725(拉格列扎)、L-686398、L-168049、L-805645、L-054852、去甲基阿斯吲醌B1(L-783281)、L-363586、KRP-297、P32/98、CRE-16336、EML-1625、其药学可接受的盐,或者其生物活性片段、变体或衍生物,或其组合。在一些实施例中、生物活性剂选自:利普安、奥曲肽、溴莫尼定、拉坦前列素、拉坦前列素酸、曲伏前列素、曲伏前列素酸、布林佐胺、多佐胺、倍他洛尔、特比萘芬、利培酮和/或雷帕霉素、或其组合。

[0360] 碳水化合物:如本文使用的,术语“碳水化合物”指包含碳、氧和氢的生物分子;在一些实施例中,碳水化合物包括糖类、糖、淀粉或纤维素。在一些实施例中,糖类包括单糖、二糖、寡糖和多糖。在一些实施例中,多糖充当结构组分或用于能量贮存。在一些实施例中,碳水化合物涉及免疫系统、受精、预防发病机理、血液凝固和/或发育。在一些实施例中,生物活性剂包含碳水化合物。

[0361] 细胞穿透肽:如本文使用的,术语“细胞穿透肽”、“细胞穿透蛋白”、“CPP”等等指具有穿过细胞膜的能力的肽或蛋白质。在各种实施例中,CPP与生物活性剂缀合,以促进试剂跨越膜的转运。在一些实施例中,CPP可用于促进此类试剂跨越细胞膜的摄取,所述细胞膜例如哺乳动物细胞的质膜和/或哺乳动物细胞的核膜。在一些实施例中,CPP能够内化到细胞内,并且通过细胞膜(尤其包括外部“限制性”细胞膜(通常也称为“质膜”)、内体膜和内质网的膜),和/或指导给定试剂或货物通过这些细胞膜。在一些实施例中,设想任何可能的内化机制,包括能量依赖性(即主动)转运机制(例如内吞作用)和能量非依赖性(即被动)转运机制(例如扩散)。在各种实施例中,内化包括将通过浆细胞膜的至少一部分肽定位到细胞质内(与在不同细胞区室如囊泡、内体或核中的定位形成对比)。CPP的非限制性例子是具有氨基酸序列GRKKRRQRRRPPQ的肽(Vives;E.等人(1997),同上)。CPP的非限制性例子包括HIV-1 TAT易位结构域(Green;M.和Loewenstein,P.M.(1988)Cell 55,1179-1188)和来自果蝇(Drosophila)的触角足蛋白(Antennapedia protein)的同源结构域(Joliot;A.等人(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88,1864-1868);称为penetratin或触角足蛋白的pAntp的16个氨基酸的序列(Derossi,D.等人(1994)J.Biol.Chem.269,10444-10450);HIV-1Tat蛋白的基本序列(Vives,E.等人(1997)J.Biol.Chem.272,16010-16017);并且开发的合成肽是两亲性模型肽MAP(Oehlke,J.等人(1998)Biochim.Biophys.Acta 1414,127-139)。CPP的另外的非限制性例子在美国专利号9,303,076;和9,302,014中描述。

[0362] 特征部分:如本文使用的,短语“蛋白质或多肽的特征部分”是包含连续氨基酸段或氨基酸连续段的集合的部分,其一起是蛋白质或多肽的特征。每个此类连续段一般含有至少两个氨基酸。此外,本领域普通技术人员将了解,通常需要至少5、10、15、20或更多个氨基酸以成为蛋白质的特征。一般而言,特征部分是除上面指定的序列同一性之外,与相关的完整蛋白质共享至少一种功能特征的部分。

[0363] 特征序列:如本文使用的,“特征序列”是在多肽或核酸家族的所有成员中发现的

序列，并且因此可由本领域普通技术人员用于定义家族的成员。

[0364] 特征结构元件：如本文使用的，术语“特征结构元件”指在肽、小分子或核酸家族的所有成员中发现的独特结构元件(例如，核心结构、侧挂部分的集合、序列元件等)，并且因此可由本领域普通技术人员用于定义家族的成员。

[0365] 化学治疗剂：如本文使用的，术语“化学治疗剂”指能够杀死生长中的细胞(包括癌细胞)的药物或试剂。化学治疗剂经常用于治疗各种形式的癌症。在一些实施例中，化学治疗剂的非限制性例子包括阿霉素、紫杉醇(泰素)、多西紫杉醇(泰索帝)、放线菌素D、多柔比星、柔红霉素、戊柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、普卡霉素、喜树碱和衍生物、博来霉素、依托泊苷、替尼泊苷、丝裂霉素、长春花生物碱如长春碱和长春新碱、以及基于铂的化合物如顺铂、吉西他滨。在一些实施例中，组合物包含脂质和能够介导化学治疗剂的至少一种功能的化学治疗剂的一部分。

[0366] 可比较的：如本文使用的，术语“可比较的”在本文中用于描述两组(或更多组)条件或环境，其是彼此充分相似的，以允许比较所获得的结果或观察到的现象。在一些实施例中，可比较的条件或环境组的特征在于多个基本相同的特征和一个或少量变化的特征。本领域普通技术人员将了解，当通过足够数目和类型的基本上相同的特征进行表征，以保证以下合理结论时，条件组是彼此可比较的：在不同的条件或情况组下获得的结果或观察到的现象中的差异由改变的那些特征中的变化引起或指示。

[0367] 缀合物：如本文使用的，术语“缀合物”指包含两种或更多种组分、部分或分子的组合物，所述组分、部分或分子例如通过共价键直接或间接地物理连接在一起(作为非限制性例子，其中一个或多个接头插入两个相邻组分、部分或分子之间)。如本文使用的，提及包含两种或更多种组分、部分或分子的组合物的术语“缀合的”，指两种或更多种组分、部分或分子物理连接在一起的状态。在一些实施例中，组合物包含脂质和生物活性剂，其中所述脂质和生物活性剂是缀合的。

[0368] CRISPR和相关术语：如本文使用的，术语“CRISPR”、“CRISPR/Cas系统”等等指涉及成簇的规则间隔的短回文重复序列(CRISPR)的生物活性系统，其是含有碱基序列的短重复的原核DNA的区段，或者由天然存在的原核系统来源或启发的各种人工系统。在一些实施例中，生物活性剂包含CRISPR/Cas系统的组分。在一些实施例中，CRISPR/Cas系统的组分包括但不限于：编码Cas蛋白的基因(包括，作为非限制性例子，Cas9、dCas9及其变体，天然存在的和人工的两者)或蛋白质本身；引导RNA；CAS crRNA复合物的任何组分；cas(CRISPR相关)基因或基因产物；以及涉及天然存在的或人工CRISPR/Cas系统的任何其它生物活性分子。参见例如Jinek等人2012 Science 337:816-821；Cong等人2013 Science 339:819-823；美国专利申请20140234972；DiCarlo 2013 Nucl.Acids Res.41:4336-43；Hwang等人，2013 Nat.Biotech.31:227-9；和Flowers等人，2014 Development 141:2165-71。

[0369] 脂环族：如本文所用，术语“脂环族”是指具有例如3至30个成员的饱和或部分不饱和脂肪族单环、双环或多环环系，其中脂肪族环系任选地被取代。脂环族基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降冰片基、金刚烷基和环辛二烯基。在一些实施例中，环烷基具有3-6个碳。术语“脂环族”可还包括与一个或多个芳族或非芳族环稠合的脂肪族环，如十氢萘基或四氢萘基，其中连接基或连接点在脂肪族环上。在一些实施例中，碳环基团是双环的。在一些实施例中，碳

环基团是三环的。在一些实施例中，碳环基团是多环的。在一些实施例中，“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环C_3-C_6烃或C_8-C_{10}双环烃，其与分子的其余部分具有单一附着点，或者是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的C_9-C_{16}三环烃，其与分子的其余部分具有单一附着点。

[0370] 给药方案：如本文使用的，“给药方案”或“治疗方案”指分别施用于受试者的一组单位剂量(通常多于一种)，通常通过一段时间分开。在一些实施例中，给定的治疗剂具有推荐的给药方案，其可涉及一个或多个剂量。在一些实施例中，给药方案包括多个剂量，其各自通过相同长度的时间段彼此分开；在一些实施例中，给药方案包括多个剂量和分开各个剂量的至少两个不同的时间段。在一些实施例中，给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施例中，给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施例中，给药方案包括以第一给药量的第一剂量，随后为以不同于第一给药量的第二给药量的一个或多个另外的剂量。在一些实施例中，给药方案包括以第一给药量的第一剂量，随后为与第一给药量相同的第二给药量的一个或多个另外的剂量。

[0371] 等价试剂：阅读本公开内容的本领域普通技术人员将了解，在本发明的上下文中有用试剂的范围并不限于本文中具体提及或举例说明的那些。特别地，本领域技术人员将认识到活性剂通常具有由核心和附着的侧挂部分组成的结构，并且此外应了解，这种核心和/或侧挂部分的简单变化可能不显著改变试剂的活性。例如，在一些实施例中，用具有可比较的三维结构和/或化学反应性特征的基团取代一个或多个侧挂部分可生成与母体参考化合物或部分等价的取代化合物或部分。在一些实施例中，添加或去除一个或多个侧挂部分可生成与母体参考化合物等价的取代化合物。在一些实施例中，核心结构例如通过添加或去除少量键(通常不超过5、4、3、2或1个键，且通常仅为单键)的改变可生成与母体参考化合物等价的取代化合物。在许多实施例中，可通过如例如下文所述的一般反应方案中所示的方法或通过其修饰，使用可容易获得的原材料、试剂和常规或提供的合成程序，来制备等价化合物。在这些反应中，还能够利用本身已知，但此处并未提及的变体。

[0372] 等价剂量：如本文使用的，术语“等价剂量”在本文中用于比较影响相同生物学结果的不同药物活性剂的剂量。如果两种不同试剂的剂量达到可比较水平或程度的生物学结果，则它们根据本发明被视为彼此“等价的”。在一些实施例中，使用如本文所述的体外和/或体内测定来测定用于根据本发明使用的不同药物试剂的等价剂量。在一些实施例中，用于根据本发明使用的一种或多种溶酶体活化剂以等价于参考溶酶体活化剂量的剂量利用；在一些这样的实施例中，用于此目的的参考溶酶体活化剂选自小分子变构活化剂(例如吡唑并嘧啶)、亚胺糖(imminosugar)(例如异法戈明)、抗氧化剂(例如n-乙酰基-半胱氨酸)和细胞运输的调节剂(例如Rab1a多肽)。

[0373] 卤素：如本文使用的，术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0374] 杂脂肪族：如本文使用的，术语“杂脂肪族”给予其在本领域中的普通含义，并且指如本文所述的脂肪族基团，其中一个或多个碳原子独立地替换为一个或多个杂原子(例如，氧、氮、硫、硅、磷等等)。在一些实施例中，选自C、CH、CH_2或CH_3的一个或多个单元独立地替换为一个或多个杂原子(包括其氧化和/或取代形式)。在一些实施例中，杂脂肪族基团是杂烷基。在一些实施例中，杂脂肪族基团是杂烯基。

[0375] 杂烷基：如本文使用的，术语“杂烷基”给予其在本领域中的普通含义，并且指如本

文所述的烷基，其中一个或多个碳原子独立地替换为一个或多个杂原子(例如，氧、氮、硫、硅、磷等等)。杂烷基的例子包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0376] 杂芳基：如本文使用的，单独使用或作为较大部分(例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”，指具有总共五至三十个环成员的单环、双环或多环环体系，其中所述体系中的至少一个环是芳族的，并且至少一个芳族环原子是杂原子。在一些实施例中，杂芳基基团为具有5至10个环原子(即，单环、双环或多环)，在一些实施例中5、6、9或10个环原子的基团。在一些实施例中，杂芳基基团具有以环状阵列共享的6、10或14个π电子；并且除碳原子外，还具有一至五个杂原子。杂芳基基团包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基和哌啶基。在一些实施例中，杂芳基为杂双芳基基团，如联吡啶基等。如本文所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中连接基或连接点位于杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、邻二氮杂萘基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环、双环或多环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换地使用，这些术语中的任何之一包括任选地被取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基基团取代的烷基基团，其中所述烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0377] 杂原子：如本文使用的，术语“杂原子”意指并非碳或氢的原子。在一些实施例中，杂原子为氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；杂环基环的任何碱性氮或可取代氮的季铵形式(例如，N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代吡咯烷基中)等)。

[0378] 杂环基：如本文使用的，术语“杂环”、“杂环基”、“杂环原子团”和“杂环基环”，如本文使用的，可互换使用并且指单环、双环或多环环部分(例如3-30元的)，其为饱和或部分不饱和的并且具有一个或多个杂原子环原子。在一些实施例中，杂环基是稳定的5至7元单环或7至10元双环杂环部分，其为饱和或部分不饱和的，并且除碳原子之外，还具有一个或多个，优选一至四个如上文定义的杂原子。当结合杂环的环原子使用时，术语“氮”包括取代的氮。作为实例，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或+NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。杂环基环可在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，其导致稳定的结构并且任何环原子可任选地被取代。这样的饱和或部分不饱和杂环原子团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基基团”、“杂环基部分”和“杂环基原子团”在本文中可互换地使用，并还包括其中杂环基环稠合到一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团，如吲哚啉基、3H-吲哚基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基基团可以是单环、双环或多环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团，其中所述烷基和杂环基部分

独立地任选地被取代。

[0379] 免疫调节核酸和CpG寡核苷酸及相关术语:如本文使用的,术语“免疫调节核酸”指能够调节例如哺乳动物例如人受试者中的免疫应答的核酸。在各种实施例中,免疫调节核酸能够刺激(激动)免疫应答;在其它实施例中,不同的免疫调节核酸能够降低(拮抗)免疫应答。在一个非限制性例子中,免疫调节核酸包括CpG寡核苷酸。如本文使用的,术语“CpG寡糖核苷酸”指包含未甲基化的CpG基序的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸可包含核苷酸、经修饰的核苷酸和/或核苷酸类似物。在一些实施例中,CpG寡核苷酸能够在至少一种测定中激动TLR9介导的和/或TLR9相关的免疫应答;在一些实施例中,CpG寡核苷酸能够在至少一种测定中拮抗免疫应答。其它则两者都不行。在一些实施例中,CpG寡核苷酸可任选地包含糖、碱基或磷酸酯(磷酸二酯),以及二级和三级结构的修饰。参见例如,Vollmer等人,2009 Adv.Drug.Del.Rev.61:195-204。在一些实施例中,经修饰的磷酸二酯的例子是硫代磷酸酯。在一些实施例中,将一个或多个硫代磷酸酯(PS)掺入CpG寡核苷酸的主链内(代替磷酸二酯或PO);据报道,PS可减少核酸酶降解,并且在至少某些情况下,可将CpG寡核苷酸的免疫原性活性增强10至100倍。Vollmer等人,2009 Adv.Drug Del.Rev.61:195-204。在一些实施例中,CpG寡核苷酸可包含主链中的所有磷酸二酯;或主链中的磷酸二酯和核苷间接头的混合物;或主链中的所有核苷间接头。例如,WO 2015/108047报道了具有磷酸二酯和核苷间(例如硫代磷酸酯)键合的混合物的CpG寡核苷酸;在这种情况下,CpG区域基序包含磷酸二酯,其中硫代磷酸酯侧接CpG区域基序。在各种实施例中,CpG寡核苷酸可包含其为Rp或Sp构象的硫代磷酸酯。如参考文献中使用的,且如本文使用的,术语“CpG ODN”或“CpG寡脱氧核苷酸”并不严格限于其中“p”是磷酸盐的寡核苷酸;这些术语先前已在文献中使用,并且在本文中用于涵盖这样的寡核苷酸,其包含一个或多个硫代磷酸酯代替磷酸二酯,或者甚至包含其主链中的所有硫代磷酸酯,和/或其它修饰。在一些实施例中,“免疫刺激性”CpG寡核苷酸能够激动免疫应答。在一些实施例中,CpG寡核苷酸可包含一条链;或者,任选地,它还可包含第二链或其它另外的链。在一些实施例中,CpG寡核苷酸还可包含其它组分或与它组分缀合,所述其它组分不是核苷酸。在一些实施例中,组合物包含脂质和能够介导免疫调节核酸的至少一种功能的免疫调节核酸的一部分。

[0380] 腹膜内:如本文使用的,短语“腹膜内施用”和“腹膜内施用的”具有其本领域理解的含义,指将化合物或组合物施用到受试者的腹膜内。

[0381] 体外:如本文使用的,术语“体外”指在人为环境例如试管或反应容器中、在细胞培养物中等,而不是在生物(例如,动物、植物和/或微生物)内中发生的事件。

[0382] 体内:如本文使用的,术语“体内”指在生物(例如,动物、植物和/或微生物)内发生的事件。

[0383] 接头:如本文使用的,术语“接头”指连接组合物的两个部分的部分;作为非限制性例子,接头将生物活性剂物理连接至脂质。合适接头的非限制性例子包括:不带电荷的接头;带电荷的接头;包含烷基的接头;包含磷酸酯的接头;分支的接头;不分支的接头;包含至少一个切割基团的接头;包含至少一个氧化还原切割基团的接头;包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头;包含至少一个酸切割基团的接头;包含至少一个基于酯的切割基团的接头;包含至少一个基于肽的切割基团的接头。接头的其它非限制性例子在本文中描述,或在图7中详述。

[0384] 低级烷基:如本文使用的,术语“低级烷基”指C_{1-4}线性或分支烷基。示例性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0385] 脂质:如本文使用的,术语“脂质”指大分子群体的任何成员,所述分子一般是至少部分疏水或两亲的,并且尤其包括磷脂、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、脂溶性维生素、固醇、脂肪和蜡。在一些实施例中,脂质包括脂肪酸、甘油脂、甘油磷脂、鞘脂、固醇脂质、异戊烯醇脂质、糖脂、聚酮化合物及其它分子。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个$_{1-4}$脂肪族基团取代。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,本公开内容涉及包含生物活性剂和脂质的组合物,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中,脂质包括但不限于月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施例中,脂质包括但不限于:氨基脂质;两亲性脂质;阴离子脂质;载脂蛋白;阳离子脂质;低分子量阳离子脂质;阳离子脂质如CLinDMA和DLinDMA;可电离的阳离子脂质;遮掩组分;辅助脂质;脂肽;中性脂质;中性两性离子脂质;疏水小分子;疏水维生素;PEG-脂质;用一种或多种亲水聚合物修饰的不带电脂质;磷脂;磷脂如1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺;隐形脂质;固醇;胆固醇;和靶向脂质;以及本文所述或本领域报道的任何其它脂质。在一些实施例中,组合物包含脂质和另一种脂质的一部分,所述部分能够介导另一种脂质的至少一种功能。在各种实施例中,本公开内容的组合物包含本文描述或本领域已知的任何脂质中的任何一种或多种。

[0386] lncRNA:如本文使用的,术语“长链非编码RNA”和“lncRNA”指长于约200个核苷酸的非蛋白质编码RNA转录物。该数目限制区分长ncRNA与小调节RNA,例如微小RNA(miRNA)、小干扰RNA(siRNA)、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)及其它短RNA。在一些实施例中,lncRNA具有mRNA的一种或多种标记,包括5’加帽、剪接和多腺苷酸化,但具有很少的开放读码框(ORF)或没有开放读码框(ORF)。在一些实施例中,lncRNA是Air或Xist。在一些实施例中,lncRNA在调节另一基因的表达中起作用。在一些实施例中,lncRNA是任何lncRNA数据库中列出的lncRNA,所述数据库包括但不限于:ChIPBase、C-It-Loci、LNCipedia、lncRNABase、lncRNAdb、lncRNome、MONOCLdb、NONCODE和NRED。在一些实施例中,组合物包含脂质和lncRNA的一部分,所述部分能够介导lncRNA的至少一种功能。

[0387] mRNA:如本文使用的,术语“信使RNA”、“mRNA”等等指将遗传信息从DNA传递到核糖体的RNA分子大家族中的任一个,其中它们指定基因表达的蛋白质产物的氨基酸序列。在各种实施例中,在通过RNA聚合酶转录初级转录物mRNA(称为前mRNA)后,将经加工的成熟mRNA翻译成氨基酸聚合物:蛋白质,如分子生物学的中心法则所概括的。在一些实施例中,mRNA包括经修饰的mRNA或mmRNA。美国专利号9,220,792。在一些实施例中,mRNA编码以下的任一

种:过敏原、血液组分、基因治疗产物、用于移植的人组织或细胞产物、疫苗、抗体、细胞因子、生长因子、酶、血栓溶解剂或免疫调节剂。在一些实施例中,组合物包含脂质和mRNA的一部分,所述部分能够介导mRNA的至少一种功能。

[0388] 肌肉:如本文使用的,术语"肌肉"指在动物(包括但不限于哺乳动物,包括人)中发现的一类组织;肌肉组织是一类纤维组织,它具有收缩、产生身体各部位的运动或维持身体各部位的位置的能力。肌细胞或组织包括任何骨骼肌细胞或组织、心肌细胞或组织、平滑肌细胞或组织、和/或肌上皮细胞或组织。在一些实施例中,肌细胞或组织包括心肌细胞或组织。在一些实施例中,肌细胞或组织包括横膈膜肌细胞或组织。在一些实施例中,肌细胞或组织是骨骼肌细胞或组织。在各种实施例中,肌细胞或组织选自:小指展肌(足)、小指展肌(手)、拇展肌、拇短展肌、拇长展肌、短收肌、拇收肌、长收肌、大收肌、内收拇肌、肘肌、肘关节肌、膝关节肌、杓会厌肌、arytenoideus、耳肌、肱二头肌、股二头肌、肱肌、肱桡肌、颊肌、球海绵体肌、下咽缩肌、中咽缩肌、上咽缩肌、喙肱肌、皱眉肌、提睾肌、环甲肌、肉膜肌、会阴深横肌、三角肌、降口角肌、降下唇肌、胸膈膜、二腹肌、二腹肌(前视图)、竖脊肌-棘肌、竖脊肌-髂肋肌、竖脊肌-最长肌、桡侧腕短伸肌、桡侧腕长伸肌、尺侧腕伸肌、伸小指肌(手)、伸指肌(手)、趾短伸肌(足)、趾长伸肌(足)、长伸肌、伸食指肌、拇短伸肌、拇长伸肌、腹外斜肌、桡侧屈腕肌、尺侧屈腕肌、小指短屈肌(足)、小指短屈肌(手)、趾短屈肌、趾长屈肌(足)、指深屈肌、指浅屈肌、拇短屈肌、拇长屈肌、屈拇短肌、屈拇长肌、额肌、腓肠肌、孖下肌、孖上肌、颏舌肌、颏舌骨肌、臀大肌、臀中肌、臀小肌、股薄肌、舌骨舌肌、髂肌、下斜肌、下直肌、冈下肌、肋间外肌、肋间最内肌、肋间内肌、腹内斜肌、手骨间背侧肌、足骨间背侧肌、手掌侧骨间肌、足骨间足底肌、棘间肌、横突间肌、舌内在肌、坐骨海绵体肌、环杓侧肌、翼区外肌、外直肌、背阔肌、提口角肌、肛提肌-尾骨肌、肛提肌-髂骨尾骨肌、肛提肌-耻尾肌、肛提肌-耻骨直肠肌、肛提肌-耻骨阴道肌、提上唇肌、提上唇鼻翼区肌、提上睑肌、肩胛提肌、腭帆提肌、肋提肌、头长肌、颈长肌、足蚓状肌(4)、手蚓状肌、嚼肌、翼区内肌、内直肌、颏肌、悬雍垂肌(m.uvulae)、下颌舌骨肌、鼻肌、杓斜肌、头下斜肌、头上斜肌、闭孔外肌、闭孔内肌(A)、闭孔内肌(B)、肩胛舌骨肌、小指对掌肌(手)、拇对掌肌、眼轮匝肌、口轮匝肌、腭舌肌、腭咽肌、掌短肌、掌长肌、耻骨肌、胸大肌、胸小肌、腓骨短肌、腓骨长肌、第三腓骨肌、梨状肌(A)、梨状肌(B)、跖肌、颈阔肌、腘肌、后环杓肌、降眉间肌、旋前方肌、旋前圆肌、腰大肌、腰小肌、锥肌、股方肌、腰方肌、跖方肌、腹直肌、头前直肌、头外直肌、头后大直肌、头后小直肌、股直肌、大菱形肌、小菱形肌、笑肌、耳咽管咽肌、缝匠肌、前斜角肌、中斜角肌、小斜角肌、后斜角肌、半膜肌、半腱肌、前锯肌、下后锯肌、上后锯肌、比目鱼肌、肛门括约肌、尿道括约肌、头夹肌、颈夹肌、镫骨肌、胸锁乳突肌、胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、茎突舌肌、茎突舌骨肌、茎突舌骨肌(前视图)、茎突咽肌、锁骨下肌、肋骨下肌、肩胛下肌、会阴浅横肌、会阴肌、上斜肌、上直肌、旋后肌、冈上肌、颞肌、颞顶肌、阔筋膜张肌、鼓膜张肌、腭帆张肌、大圆肌、小圆肌、甲杓肌和声带肌、甲状会厌肌(thyro-epiglotticus)、甲状舌骨肌、胫骨前肌、胫骨后肌、杓横肌、棘横肌-多裂肌、棘横肌-回旋肌、棘横肌-半棘肌、腹横肌、胸横肌、斜方肌、三头肌、股中间肌、股外侧肌、股内侧肌、颧大肌和颧小肌。在一些实施例中,肌细胞或组织是平滑肌细胞或组织。在各种实施例中,肌细胞或组织选自在以下任一种中发现的肌细胞或组织:食道、胃、肠、支气管、子宫、尿道、膀胱、血管和皮肤中的立毛肌。在各种实施例中,肌细胞或组织包括其为肌肉一部分的任何结构或亚结构,包括但不限于:肌外膜、肌细胞、肌节、肌腱、肌

束、肌纤维、肌束膜、胶原、胶原纤维、肌梭、肌纤维膜、肌浆网、细肌丝、粗肌丝、Z盘、H区、I带、A带或M线。在一些实施例中，肌细胞或组织是健康的。在一些实施例中，肌细胞或组织患有病症或疾病。

[0389] 肌肉相关病症及类似物：如本文使用的，术语“肌肉相关病症”、“肌肉相关疾病”及类似物指与肌细胞或组织或神经肌肉系统，包括骨骼肌细胞或组织、心肌细胞或组织、平滑肌细胞或组织、或肌上皮细胞或组织、或其它肌细胞或组织相关的疾病或病症。在各种实施例中，本公开内容涉及关于包含脂质和生物活性剂的组合物的方法，其中将所述组合物施用于患有肌肉相关病症的受试者。在各种实施例中，肌肉相关病症是肌肉减少症、肌肉运动障碍、肌肉萎缩相关病症、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、由营养不良和疾病引起的骨骼肌退化、与胰岛素依赖性信号传导受损相关的肌肉相关疾病、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌病。在一些实施例中，肌肉相关病症包括例如肩部僵硬、冷冻肩(由于年龄引起的僵硬肩)、类风湿性关节炎、肌筋膜炎、颈肌僵硬、颈肩臂综合征、鞭击综合征、扭伤、腱鞘炎症、腰痛综合征、骨骼肌萎缩等等。在一些实施例中，肌肉运动障碍包括与磨牙症、周期性肢体运动障碍、不安腿综合征、肌营养不良、肌肉炎症、神经挟捏、外周神经损害、肌萎缩侧索硬化、重症肌无力和椎间盘突出相关的一种或多种病症，睡眠相关的不自主肌肉运动障碍。在一些实施例中，肌肉萎缩相关病症是涉及症状例如肌群质量逐渐丧失的疾病或状况。在一些实施例中，肌肉萎缩归因于各种原因中的任一种，包括遗传敏感性；年龄相关的疾病如高血压、葡萄糖耐量降低、糖尿病、肥胖、血脂异常、动脉粥样硬化和心血管疾病；慢性疾病如癌症、自身免疫疾病、传染病、AIDS、慢性炎性疾病、关节炎、营养不良、肾疾病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、佝偻病、慢性下脊柱疼痛、周围神经损伤、中枢神经损伤和化学损伤；状况如长期不活动、无能力(ineffectualness)样状况如骨折或创伤和手术后卧床休息；以及由衰老过程引起的骨骼肌质量和力量的逐渐降低。肌肉萎缩相关的疾病可引起身体状况变弱，这可使健康状况恶化并且诱导无能力的体力活动。在一些实施例中，肌肉减少症是由衰老引起的骨骼肌质量的逐渐降低，其可直接引起肌肉力量的降低，导致各种身体功能的降低和损害。在一些实施例中，肌营养不良是其中力量和肌肉体积逐渐下降的病症。肌营养不良的非限制性例子包括贝克氏肌营养不良、胫骨肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、Emery-Dreifuss肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肌聚糖病(sarcoglycanopathies)、先天性肌营养不良如由于部分LAMA2缺乏的先天性肌营养不良、merosin缺陷小先天性肌营养不良、1D型先天性肌营养不良、福山型先天性肌营养不良、肢带型1A型肌营养不良、肢带型2A型肌营养不良、肢带型2B型肌营养不良、肢带型2C型肌营养不良、肢带2D型肌营养不良、肢带型2E型肌营养不良、肢带型2F型肌营养不良、肢带型2G型肌营养不良、肢带型2H型肌营养不良、肢带型21型肌营养不良、肢带型21型肌营养不良、肢带型2J型肌营养不良、肢带型2K型肌营养不良、肢带型IC肌营养不良、强直性脊柱肌营养不良伴单纯型大疱性表皮松解、眼咽肌营养不良、Ullrich型先天性肌营养不良和Ullrich型巩膜性肌营养不良。在一些实施例中，受试者患有杜兴氏肌营养不良。在一些实施例中，肌肉变性由损伤，退行性肌肉疾病或病症，或者神经系统的疾病、病症或损害(其导致肌肉的去神经支配)引起。此类疾病或病症包括但不限于退行性或炎性肌肉疾病，例如肌营养不良、强直性肌营养不良、筋膜-肩胛-上臂型营养不良、肢带肌营养不良、远端肌营养不良或肌炎或者与糖尿病神经病变、急性神经失用、神经断裂或轴

索断裂相关的外周神经病。另外，本文描述的方法可用于诊断或监测神经性退行性疾病，尤其是与运动神经元退化相关的那些，例如肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、脊髓灰质炎后综合症、婴儿肌肉萎缩、脊髓灰质炎或进行性神经性腓骨肌萎缩症或者炎性或脱髓鞘性神经疾病或病症，例如格巴二氏综合征或慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病。本发明的方法还可用于诊断或监测由神经损伤引起的退化，例如与腕管综合症、压迫、神经的机械切断或肿瘤相关的那些。另外，本文公开的方法可用于诊断神经或非神经元肿瘤。

[0390] ncRNA：如本文使用的，术语“ncRNA”指非编码RNA，其中存在几种类型，包括但不限于lncRNA(长链非编码RNA)。在一些实施例中，ncRNA参与调节基因或蛋白质或基因产物的表达。Wahlestedt 2013 Nat.Rev.Drug Disc.12:433-446。已报道了针对ncRNA的拮抗剂。Meng等人，2015 Nature 518:409-412；和Ling等人，2013 Nature Rev.Drug Discov.12:847-865。在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和脂质，其中所述生物活性剂是核酸或ncRNA的其它拮抗剂。在一些实施例中，组合物包含脂质和ncRNA的一部分，所述部分能够介导ncRNA的至少一种功能。

[0391] 任选地被取代的：如本文所述，本公开内容的化合物例如寡核苷酸可含有任选地被取代的和/或被取代的部分。通常，术语“被取代”，无论前面是否有术语“任选”，都指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基所替代。除非另有指出，否则“任选地被取代”的基团可在基团的每一个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何给定结构中不止一个位置可被不止一个选自指定基团的取代基所取代时，每一个位置处取代基可相同或不同。在一些实施例中，任选地被取代的基团是未被取代的。本公开所设想的取代基的组合优选为导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文所用，术语“稳定的”是指在经受允许其生产、检测的条件及在某些实施例中就本文公开的一个或多个目的而言经受允许其回收、纯化和使用的条件时基本上不改变的化合物。

[0392] 合适的一价取代基包括卤素；$-(CH_2)_{0-4}R^o$；$-(CH_2)_{0-4}OR^o$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可由R^o取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可由$R^o$取代；$-CH=CHPh$，其可由$R^o$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可由$R^o$取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；$-N(R^o)C(S)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；$-N(R^o)C(S)NR^o_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；$-C(S)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$、$-SC(S)SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；$-C(S)NR^o_2$；$-C(S)SR^o$；$-SC(S)SR^o$、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；$-C(O)N(OR^o)R^o$；$-C(O)C(O)R^o$；$-C(O)CH_2C(O)R^o$；$-C(NOR^o)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^o$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；$-S(O)_2NR^o_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；$-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；$-N(R^o)S(O)_2R^o$；$-N(OR^o)R^o$；$-C(NH)NR^o_2$；$-P(O)_2R^o$；$-P(O)R^o_2$；$-OP(O)R^o_2$；$-OP(O)(OR^o)_2$；$-SiR^o_3$；$-OSiR^o_3$；$-(C_{1-4}$直链或分支亚烷基$)O-N(R^o)_2$；或$-(C_{1-4}$直链或分支亚烷基$)C(O)O-N(R^o)_2$，其中每个$R^o$可如下定义取代，并且独立地为氢，$C_{1-20}$脂肪族，具有独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的1-5个杂原子的C_{1-20}杂脂肪族，$-CH_2-(C_{6-14}$芳基$)$，$-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$芳基$)$，$-CH_2-$(5-14元杂芳基环)，具有独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的0-5个杂原子的5-20元单环、双环或多环、饱和、部分不饱和的芳基环，或者，尽管上述定义，两个独立出现的Ro连同其插入原子一起形成具有独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的0-5个杂原子的5-20元单环、双环或多环、饱和、部分不饱和的芳基环，其可如下定义取代。

[0393] R^o(或通过两个独立出现的R^o连同其插入原子一起形成的环)上的合适的一价取代基独立地为卤素、-$(CH_2)_{0-2}$R●、-(卤素R●)、-$(CH_2)_{0-2}$OH、-$(CH_2)_{0-2}$OR●、-$(CH_2)_{0-2}$CH(OR●)$_2$;-O(卤素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}直链或分支亚烷基)C(O)OR●或-SSR●,其中每个R●是未被取代的,或当前面为"卤素"时,仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自C_{1-4}脂肪族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph,或者具有独立地选自氮、氧和硫的0-4个杂原子的5-6元饱和、部分不饱和的、或芳基环。R^o的饱和碳原子上合适的二价取代基包括=O和=S。

[0394] 合适的二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR*$_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS$(O)_2$R*、=NR*、=NOR*、-O$(C(R^*_2))_{2-3}$O-或-S$(C(R^*_2))_{2-3}$S-,其中每一个独立出现的R*选自氢、可如下文所定义那样被取代的C_{1-6}脂肪族或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。与"任选地被取代"的基团的邻位可取代碳键合的合适的二价取代基包括:-O$(CR^*_2)_{2-3}$O-,其中每一个独立出现的R*选自氢、可如下文所定义那样被取代的C_{1-6}脂肪族或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和、或芳基环。

[0395] R*的脂肪族基团上的合适取代基包括卤素、-R●、-(卤素R●)、-OH、-OR●、-O(卤素R●)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR●、-NH_2、-NHR●、-$NR●_2$或-NO_2,其中每个R●是未被取代的,或当前面为"卤素"时,仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C_{1-4}脂肪族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph,或者具有独立地选自氮、氧和硫的0-4个杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的、或芳基环。

[0396] 在一些实施例中,可取代的氮上的合适取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$、or $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$;其中每个$R^{\dagger}$独立地为氢,可如下定义的被取代的$C_{1-6}$脂肪族,未被取代的-OPh,或者具有独立地选自氮、氧和硫的0-4个杂原子的未被取代的5-6元单环、双环或多环、饱和、部分不饱和的芳基环,或者,尽管上述定义,两个独立出现的$R^{\dagger}$连同其插入原子一起形成具有独立地选自氮、氧和硫的0-4个杂原子的未被取代的3-12元饱和、部分不饱和的、或芳基单环或双环。

[0397] $R^{\dagger}$的脂肪族基团上合适的取代基独立地为卤素、-R●、-(卤素R●)、-OH、-OR●、-O(卤素R●)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR●、-NH_2、-NHR●、-$NR●_2$或-NO_2,其中每一个R●是未被取代的,或当前面为"卤素"时,仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C_{1-4}脂肪族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph,或者具有独立地选自氮、氧和硫的0-4个杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的、或芳基环。

[0398] 经口:如本文使用的,短语"经口施用"和"经口施用的"具有其本领域理解的含义,指化合物或组合物通过口的施用。

[0399] 肠胃外:如本文使用的,短语"肠胃外施用"和"肠胃外施用的"具有其本领域理解的含义,指除肠内和局部施用外的施用模式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内(intraarticulare)、包膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0400] 部分不饱和:如本文所用,术语“部分不饱和”是指包含至少一个双键或三键的部分。术语“部分不饱和”意在涵盖具有多个不饱和位点的基团,但意在包括芳基或杂芳基部分。

[0401] 肽:如本文使用的,术语“肽”指包含经由肽键连接在一起的多个氨基酸的分子。在一些实施例中,肽包括二肽、三肽、寡肽和多肽。在一些实施例中,二肽含有两个氨基酸;三肽含有三个氨基酸;并且寡肽含有约2至约50个或更多个氨基酸。在一些实施例中,肽包含多于约50个氨基酸。在一些实施例中,多肽和蛋白质也是包含经由肽键连接在一起的多个氨基酸的分子。在一些实施例中,肽包括治疗性肽的SATPdb数据库中列出的任何治疗性肽。Singh等人,2015 Nucl.Acids Res.doi:10.1093/nar/gkv1114。在一些实施例中,组合物包含脂质和肽的一部分,所述部分能够介导肽的至少一种功能。

[0402] 药物组合物:如本文使用的,术语“药物组合物”指连同一种或多种药学可接受的载体一起配制的活性剂。在一些实施例中,活性剂以适合于在治疗方案中施用的单位剂量存在,当施用于相关群体时,所述治疗方案显示了实现预定疗效的统计学显著概率。在一些实施例中,药物组合物可特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适于下述的那些:经口施用,例如浸液(水性或非水性溶液或悬浮液),片剂,例如靶向用于经颊、舌下和全身吸收的那些,大丸剂,粉末,颗粒,用于施加于舌的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,如例如无菌溶液或悬浮液,或缓释制剂;局部施用,例如作为乳膏,软膏或控释贴剂,或者施加于皮肤、肺部或口腔的喷雾剂;阴道内或直肠内,例如作为阴道栓、乳膏或泡沫;舌下;经眼;透皮;或经鼻、肺部及其它粘膜表面。

[0403] 药学可接受的:如本文使用的,短语“药学可接受的”指那些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,其适用于与人类和动物的组织接触,而无过度毒性、刺激、变应性应答或者其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0404] 药学可接受的载体:如本文使用的,术语“药学可接受的载体”意指药学可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,涉及携带主题化合物或将主题化合物从身体的一个器官或部分转运到身体的另一个器官或部分。每种载体必须在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上是“可接受的”。可充当药学可接受的载体的材料的一些例子包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及药物制剂中采用的其它无毒相容物质。

[0405] 药学可接受的盐:如本文使用的,术语“药学可接受的盐”指对于在药学背景下使用适当的此类化合物的盐,即在合理的医学判断范围内,所述盐适用于与人和低等动物的组织接触,而无异常毒性、刺激、变应性应答等等,并且与合理的利益/风险比相称。药学可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学可接受的盐。在一些实施例中,药学可接受的盐包括但不限于无毒酸加成盐,其是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或者有机酸如乙酸、马

来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基的盐，或者通过使用本领域中使用的其它方法，例如离子交换。在一些实施例中，药学可接受的盐包括但不限于己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐氟酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等等。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等等。在一些实施例中，适当时，药学可接受的盐包括使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0406] 质粒：如本文使用的，术语“质粒”指DNA的染色体外(除去染色体)长度；质粒一般为环状的并且一般能够独立复制，尽管存在例外，例如线性质粒和不能独立复制的质粒(包括但不限于自杀载体)。在一些实施例中，质粒在某些条件下(例如，在实验室中)可为染色体外的，但能够整合到染色体内(例如，充当能够整合到细胞或受试者的染色体内的自杀载体)。质粒天然存在于许多生物包括细菌和一些真核生物中，并且通常被人为改造且生产以将基因携带到生物内。质粒一般为双链的，或者可替代地可为单链或部分单链和双链的，或者具有其它链。人工质粒通常用于基因工程中。质粒包括编码以下或能够表达以下的质粒：核酸包括但不限于mRNA、RNAi试剂或其前体，另一种核酸的拮抗剂(包括但不限于miRNA、RNAi试剂、mRNA等的拮抗剂)或其前体，或具有治疗益处的其它核酸。质粒的另外部分可任选地包括选自以下的任何一种或多种组分的一个或多个拷贝：编码与复制相关的蛋白质的基因、复制起点、编码复制起始蛋白的基因、复制增强子起点、编码治疗益处的核酸(或其前体)、一种或多种启动子、一种或多种转录增强子、一种或多种转录终止子、一种或多种标记物基因(例如编码对抗生素的抗性或者编码在某些实验室条件下存活和/或生长所需的酶的基因)。在一些实施例中，质粒是自杀载体，其可缺乏以下任一种：复制起点、编码DNA复制起始蛋白的基因、或独立复制所需的任何其它组分。在一些实施例中，两种质粒可在物理上分开，但产生一致起作用的产物；例如，一个质粒可编码转录增强子的基因，所述转录增强子增强另一个质粒上编码的基因的转录；对于另一个例子，一个质粒可包含编码DNA复制起始蛋白的基因，所述DNA复制起始蛋白在另一个质粒上的DNA复制起点处启动复制。各种质粒是本领域已知的。在一些实施例中，组合物包含脂质和质粒的一部分，所述部分能够介导质粒的至少一种功能。

[0407] 保护基团：如本文使用的，术语“保护基团”是本领域众所周知的，包括在Protecting Groups in Organic Synthesis，T.W.Greene and P.G.M.Wuts，第3版，John Wiley&Sons，1999中详细描述的那些，所述参考文献的全部内容以引用的方式并入本文。还包括在以下中描述的特别适于核苷和核苷酸化学的那些保护基团：Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry，由Serge L.Beaucage等人06/2012编辑，其第2章的全部内容以引用的方式并入本文。合适的氨基保护基团包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-芴甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)芴甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)芴甲基甲基氨基甲酸酯、2，

7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯乙酮氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)氨基甲酸乙酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)氨基甲酸乙酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)氨基甲酸乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz))、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒽基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)氨基甲酸乙酯、[2-(1,3-二噻烷基)]氨基甲酸甲酯(Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲硫基苯基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-膦基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基膦基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯、间氯对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对-(二羟基硼基)氨基甲酸苄酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)氨基甲酸甲酯、吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰氨基羰基衍生物、N'-苯氨基硫代羰基衍生物、叔戊基氨基甲酸盐、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)氨基甲酸苄酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)氨基甲酸丙酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)氨基甲酸甲酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟肼酯、对-(对'-甲氧基苯基偶氮)氨基甲酸苄酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-苯乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)氨基甲酸乙酯、氨基甲酸苯酯、对-(苯基偶氮)氨基甲酸苄酯、2,4,6-三叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)氨基甲酸苄酯、2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代1,3-二甲基-

1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm))、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-二亚异丙基胺、N-p-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-环亚己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五羰基铬或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲基磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙基磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺,和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0408] 适当保护的羧酸还包括但不限于甲硅烷基-、烷基-、烯基-、芳基-和芳基烷基-保护的羧酸。合适的甲硅烷基的例子包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等等。合适的烷基的例子包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、四氢吡喃-2-基。合适的烯基的例子包括烯丙基。合适的芳基的例子包括任选地被取代的苯基、联苯基或萘基。合适的芳基烷基的例子包括任选地被取代的苄基(例如对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基)以及2-和4-吡啶甲基。

[0409] 合适的羟基保护基团包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(对-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄

基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧桥、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯甲基、α-萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯乙酮氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4"-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4"-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4"-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4"-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-芘甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)占吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二噻烷(benzodithiolan)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代乙缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate)、烷基甲基碳酸酯、9-芴甲基碳酸酯(Fmoc)、碳酸烷基乙酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)碳酸乙酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)碳酸乙酯(Psec)、2-(三苯基鏻基)碳酸乙酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯代二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯(monosuccinoate)、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫膦基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸盐)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。为了保护1,2或1,3-二醇,保护基团包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、丙酮、环亚戊基缩酮、环亚己基缩酮、环亚庚基缩酮、亚苄基缩醛、对甲氧基亚苄基缩醛、2,4-二甲氧基亚苄基缩醛、3,4-二甲氧基亚苄基缩醛、2-硝基亚苄基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基亚乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、α-甲氧基亚苄基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、α-(N,N'-二甲基氨基)亚苄基衍生物、2-氧杂环亚戊基原酸酯、二叔丁基亚甲硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚硅氧基)衍生物(TIPDS)、四叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、硼酸乙酯和硼酸苯酯。

[0410] 在一些实施例中、羟基保护基团是乙酰基、叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对氯苯基、2,4-二

硝基苯基、苄基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,6-二氯苄基、二苯基甲基、对硝基苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、4,4'-二甲氧基三苯甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、苯甲酰甲酸酯、氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、新戊酰基、9-芴甲基碳酸酯、甲磺酸盐、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三苯甲基、单甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)和4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、2-氰乙基(CE或Cne)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基(TSE)、2-(2-硝基苯基)乙基、2-(4-氰苯基)乙基2-(4-硝基苯基)乙基(NPE)、2-(4-硝基苯磺酰基)乙基、3,5-二氯苯基、2,4-二二甲基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-(2-硝基苯基)乙基、丁基硫代羰基、4,4',4"-三(苯甲酰氧基)三苯甲基、二苯基氨基甲酰基、乙酰丙酰基、2-(二溴甲基)苯甲酰基(Dbmb)、2-(异丙基硫代甲氧基甲基)苯甲酰基(Ptmt)、9-苯基黄嘌呤-9-基(pixyl))或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。在一些实施例中,每个羟基保护基团独立地选自乙酰基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基和4,4'-二甲氧基三苯甲基。在一些实施例中,羟基保护基团选自三苯甲基、单甲氧基三苯甲基和4,4'-二甲氧基三苯甲基。

[0411] 在一些实施例中,磷保护基团是在寡核苷酸合成自始至终与核苷酸间磷酸键合附着的基团。在一些实施例中,磷保护基团附着到核苷酸间硫代磷酸酯键合的硫原子。在一些实施例中,磷保护基团附着到核苷酸间硫代磷酸酯键合的氧原子。在一些实施例中,磷保护基团附着到核苷酸间磷酸酯键合的氧原子。在一些实施例中,磷保护基团是2-氰乙基(CE或Cne)、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苄基、邻硝基苄基、2-(对硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯乙基、3-(N-叔丁基甲酰胺基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氨乙基、2-(N-甲酰基,N-甲基)氨乙基、4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]丁基。

[0412] 蛋白质:如本文使用的,术语"蛋白质"指多肽(即,通过肽键彼此连接的至少两个氨基酸的串)。在一些实施例中,蛋白质仅包括天然存在的氨基酸。在一些实施例中,蛋白质包括一种或多种非天然存在的氨基酸(例如,与相邻氨基酸形成一个或多个肽键的部分)。在一些实施例中,蛋白质链中的一个或多个残基含有非氨基酸部分(例如,聚糖等)。在一些实施例中,蛋白质包括多于一条多肽链,例如通过一个或多个二硫键连接或通过其它方式结合。在一些实施例中,蛋白质含有L-氨基酸、D-氨基酸或两者;在一些实施例中,蛋白质含有本领域已知的一种或多种氨基酸修饰或类似物。有用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。术语"肽"一般用于指长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸、或小于10个氨基酸的多肽。在一些实施例中,蛋白质是抗体、抗体片段、其生物活性部分和/或其特征部分。

[0413] 核酶:如本文使用的,术语"核酶"指充当酶并且不需要蛋白质用于催化的催化性RNA。在一些实施例中,核酶是催化RNA裂解和连接反应的自加工RNA。在一些实施例中,人为改造核酶的底物识别结构域,以顺式(相同核酸链)或反式(非共价连接的核酸)刺激位点特异性切割。Scherer等人,2003 Nat Biotechnol.21:1457-1465。在一些实施例中,核酶经受体外选择和定向进化,以生成用于治疗和诊断试剂的改善性质和新功能。在一些实施例中,核酶被改造为通过效应分子变构激活,这已导致作为生物传感器和合成生物学工具的人工

“核糖开关”的开发。Wieland等人,2010 Chem Biol.17:236-242;Liang等人,2011 Mol Cell.43:915-926。在一些实施例中,核酶源自“锤头”或“发夹/回形针”基序。在一些实施例中,核酶以RNA形式递送到靶细胞或可由治疗基因转录。在一些实施例中,核酶用下述修饰中的任何一种或多种进行化学修饰:5’-PS主链键合、2’-O-Me、2’-脱氧-2’-C-烯丙基尿苷和末端反转3‘-3’脱氧无碱基核苷酸。核酶的非限制性例子是Angiozyme(RPI.4610),其靶向血管内皮生长因子受体-1(VEGFR-1)的mRNA,以阻断血管生成和肿瘤生长。Kobayashi等人,2005 Cancer Chemother Pharmacol.56:329-336;Weng等人,2005 Mol Cancer Ther.4:948-955。核酶的另一个非限制性例子是Heptazyme,针对丙型肝炎病毒(HCV)的合成核酶。Sandberg等人,2001 Hepatology 34:333a-333a;Tong等人,2002 Hepatology 36:360a-360a;Berk 2006 Hepatology 43:S13-S30。在一些实施例中,核酶包括靶向以下任一种的核酶:VEGFR-1、HCV IRES、HIV U5和pol、HIV Tat和Vpr、CCR5、HIV Tat和Rev。在一些实施例中,组合物包含脂质和核酶的一部分,所述部分能够介导核酶的至少一种功能。

[0414] RNAi试剂:如本文使用的,术语“RNAi试剂”指能够介导RNA干扰的分子。该术语涵盖各种结构和形式,除能够介导RNA干扰的各种天然和人工结构之外,还包括作为非限制性例子的siRNA(包括但不限于具有“规范”结构的那些)。如本文使用的,术语“RNA干扰”或“RNAi”指转录后靶向基因沉默技术,其使用RNAi试剂降解含有与RNAi试剂相同或非常相似的序列的信使RNA(mRNA)。参见:Zamore和Haley,2005,Science,309,1519-1524;Zamore等人,2000,Cell,101,25-33;Elbashir等人,2001,Nature,41 1,494-498;和Kreutzer等人,PCT Publication WO 00/44895;Fire,PCT Publication WO 99/32619;Mello和Fire,PCT Publication WO 01/29058;等等。当长dsRNA被引入细胞内且被核糖核酸酶III(Dicer)切割成称为siRNA的较短片段时,RNAi的过程天然发生。天然产生的siRNA通常长约21个核苷酸,并且包含具有两个2-nt突出端的约19个碱基对双链体(“规范”结构)。siRNA的一条链据报道掺入RNA诱导的沉默复合物(RISC)内。该链(称为反义链或引导链)将RISC引导至互补mRNA。RISC中的一种或多种核酸酶随后据报道介导靶mRNA的切割,以诱导沉默。靶RNA的切割据报道发生在与反义链互补的区域的中间。参见:Nykanen等人2001 Cell 107:309;Sharp等人2001 Genes Dev.15:485;Bernstein等人2001 Nature 409:363;Elbashir等人2001 Genes Dev.15:188。作为各种非限制性例子,RNAi试剂包括:siRNA(包括但不限于具有规范结构的那些)、shRNA、miRNA、sisiRNA、部分双链体(meroduplex)RNA(mdRNA)、DNA-RNA嵌合体、包含两个错配(或更多个错配)的siRNA、中性siRNA、aiRNA或者包含末端或内部间隔区的siRNA(例如,18聚体形式的siRNA)。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是shRNA(小发夹RNA或短发夹RNA),其据报道包含产生紧密发夹转弯的RNA序列,并且如同siRNA,经由RISC沉默靶。反义链和有义链因此据报道通过发夹连接。shRNA据报道可经由例如质粒或者通过病毒或细菌载体的递送而表达。参见例如:Xiang等人,2006.Nature Biotech.24:697-702;Macrae等人,2006 Science 31 1:195-8。Lombardo等人,2007.Nature Biotech.25:1298-1306;Wang等人,201 1。Pharm.Res.28:2983-2995;Senzer等人,2011 Mol.Ther.20:679-686。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是miRNA(微小RNA),其据报道是小RNA分子(约22nt),如同siRNA,其也经由RISC沉默靶。天然存在的miRNA由真核核DNA编码;miRNA通过转录后RNA加工生成,并且经由与mRNA分子内的互补序列的碱基配对起作用,通常导致翻译阻遏或靶降解和基因沉默。人基因组据报道可编码超过1000种miRNA,其可靶向约60%的哺乳

动物基因并且在许多人细胞类型中是丰富的。本领域已报道了miRNA的各种各样的天然存在的衍生物和人工衍生物。参见例如:Lewis等人,2003.Cell 1 15:787-798;Lim等人,2003.Genes Dev.17:991-1008;He等人,2004.Nat.Rev.Genet.5:522-31;Bentwich等人,2005.Nat.Genet.37:766-70;Lewis等人,2005.Cell 120:15-20;Kusenda等人,2006.Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 150:205-15;Zhang等人,2006.J.Gen.Gen.36:1-6;Brodersen等人,2008.Science 320:1 185-90;Friedman等人,2009.Genome Res.19(1):92-105;Bartel 2009.Cell 136(2):215-33。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是sisiRNA(内部分段的小干扰RNA),其中有义链包含至少一个单链切口。该切口降低了有义链掺入RISC复合物内,并且因此减少了脱靶效应。参见:WO 2007/107162。在各种非限制性例子中,DNA-RNA嵌合体,其中每条链的种子部分是DNA,而每条链的剩余部分是RNA。参见:Yamato等人,2011 Cancer Gene Ther.18:587-597。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是包含两个错配的siRNA,其中该分子据报道包含三个短双链区。在该RNAi试剂的一个实施例中,引导(反义)链是22聚体,而有义链是20聚体(仅产生在反义链的3'末端上的单个2-nt突出端;并且两个错配据报道产生了6、8和4bp的双链区域。参见:美国专利申请2009/0209626。在各种实施例中,RNAi试剂是中性siRNA,其中磷酸主链的负电荷被可逆地遮掩;Meade等人,2014 Nat.Biotech.32:1256-1261。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是aiRNA(不对称干扰RNA),其包含长度短于19-nt的有义链,使得反义链据报道优先加载到RISC内,并且因此脱靶效应得到减少。在该RNAi试剂的各种实施例中,反义链长21nt,但有义链仅长15或16nt。参见:Sun等人,2008 Nature Biotech.26:1379-1382;以及Chu和Rana.2008 RNA 14:1714-1719。在各种非限制性例子中,RNAi试剂是包含末端或内部间隔区的siRNA(例如,18聚体形式的siRNA),其据报道包含比规范siRNA短的链,其中所述链包含内部或末端间隔区,例如核糖醇或其它类型的非核苷酸间隔区。参见:WO2015/051366。在一些实施例中,RNAi试剂包括靶向以下任一种的那些:miR-122、VEGF、VEGF-R1、RTP801、半胱天冬酶2、KRT6A(N171K))、ADRB2、TRPV1、Syk激酶、RSV核衣壳、β连环蛋白、KRASG12D、Apo B、PLK1、KSP和VEGF、TTR、Bcr-Ab1、PKN3、P53、RRM2、弗林蛋白酶和GM-CSF、LMP2、LMP7、MECL1、HIV Tat和Rev。在一些实施例中,组合物包含脂质和RNAi试剂的一部分,所述部分能够介导RNAi试剂的至少一种功能。

[0415] 样品:如本文使用的,"样品"是特定生物或由其获得的材料。在一些实施例中,样品是从目的源获得或衍生的生物样品,如本文所述。在一些实施例中,目的源包括生物,例如动物或人。在一些实施例中,生物样品包含生物组织或流体。在一些实施例中,生物样品是或包含骨髓;血液;血细胞;腹水;组织或细针活组织检查样品;含细胞的体液;自由浮动的核酸;痰;唾液;尿;脑脊髓液、腹膜液;胸膜液;粪便;淋巴;妇科流体;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;洗液或灌洗液,如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;抽吸物;刮屑;骨髓标本;组织活组织检查标本;手术标本;粪便、其它体液、分泌物和/或排泄物;和/或来自其的细胞等。在一些实施例中,生物样品是或包含从个体获得的细胞。在一些实施例中,样品是通过任何适当的手段从目的源直接获得的"初级样品"。例如,在一些实施例中,通过选自活组织检查(例如细针抽吸或组织活组织检查)、手术、体液(例如,血液、淋巴、粪便等)收集等的方法获得初级生物样品。在一些实施例中,如根据上下文明确的,术语"样品"指通过加工(例如,通过去除其中的一种或多种组分和/或通过向其中添加一种或多种试剂)初级

样品获得的制剂。例如，使用半透膜过滤。此类“经加工的样品”可包含例如从样品中提取的核酸或蛋白质，或者通过使初级样品经受技术例如mRNA的扩增或逆转录、某些组分的分离和/或纯化等而获得的核酸或蛋白质。在一些实施例中，样品是生物。在一些实施例中，样品是植物。在一些实施例中，样品是动物。在一些实施例中，样品是人。在一些实施例中，样品是除人外的生物。

[0416] 小分子：如本文使用的，术语“小分子”或“低分子量分子”或“LMW分子”等等指具有相对低分子量的分子。作为非限制性例子，小分子包括小于约7500、7000、6000、5000、4000、3000、2500、2000、1500、1000、900、800、700、600、500、400、300、200或100分子量的分子。在一些实施例中，小分子是生物活性剂，并且抑制或降低靶基因或靶基因产物水平、产物和/或活性。示例性小分子包括但不限于小有机分子(例如，Cane等人1998.Science 282:63)和天然产物提取物文库。在另一个实施例中，小分子是小的有机非肽化合物。在一些实施例中，小分子抑制剂间接或直接抑制或降低靶基因或靶基因产物水平、产物和/或活性。在一些实施例中，组合物包含脂质和小分子的一部分，所述部分能够介导小分子的至少一种功能。

[0417] 小核仁RNA(snoRNA)：如本文使用的，术语“小核仁RNA”、“snoRNA”等等指任何一类小RNA分子，其例如引导其它RNA的化学修饰。在一些实施例中，snoRNA能够引导其它RNA的化学修饰，所述其它RNA包括核糖体RNA、转移RNA和小核RNA。在一些实施例中，据报道存在两个主要类别的snoRNA：与甲基化相关的C/D盒snoRNA，以及与假尿苷酸化相关的H/ACA盒snoRNA。

[0418] 剪接转换寡核苷酸(SSO)：如本文使用的，术语“剪接转换寡核苷酸”或“SSO”指能够改变前mRNA剪接的寡核苷酸。在一个非限制性例子中，SSO可结合5’或3’剪接连接点或外显子剪接增强子或沉默位点。在这样做时，SSO可以各种方式修饰剪接，例如促进外显子的替代使用、外显子排除或外显子包含。在各种实施例中，SSO可促使外显子被跳读；或者，在其它情况下，预防外显子的跳读。Crooke 2004 Curr.Mol.Med.4:465-487；Bennett等人，2010 Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.50:259-293；和Kole等人，2012 Nat.Rev.Drug Discov.11:125-140。SSO的非限制性例子是据报道能够介导肌营养不良蛋白前mRNA中的外显子跳读的寡核苷酸。SSO的非限制性例子是WV-942。SSO的非限制性例子是能够预防SMN2前mRNA中的外显子跳读的寡核苷酸；参见Rigo等人2012 J.Cell Biol.199:21-25；和Kaczmarek等人，2015 Exp.Opin.Exp.Drugs 24:867-881。在一些实施例中，组合物包含脂质和snoRNA的一部分，所述部分能够介导snoRNA的至少一种功能。在一些实施例中，SSO转换与肌肉相关病症相关的基因中的剪接。在一些实施例中，SSO能够跳读或介导外显子的跳读，其中外显子中的突变与肌肉相关病症有关。在一些实施例中，SSO能够预防跳读或介导外显子跳读的预防，其中外显子中的突变与肌肉相关病症有关。在一些实施例中，SSO能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读。在一些实施例中，SSO能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51、45、53或44的跳读。在一些实施例中，SSO能够预防或介导与SMA相关的基因中的外显子跳读的预防。在一些实施例中，SSO能够预防或介导SMN2基因中的外显子跳读的预防。在一些实施例中，SSO能够预防或介导SMN2基因中的外显子7跳读的预防。

[0419] 立体化学异构形式：如本文使用的，短语“立体化学异构形式”、“立体异构体”等

等，指由通过相同的键顺序键合但具有不同三维结构的相同原子构成的不同化合物，其是不可互换的。在本发明的一些实施例中，所提供的化学组合物可为或包括化合物的各个立体化学异构形式的纯制剂；在一些实施例中，所提供的化学组合物可为或包括化合物的两种或更多种立体化学异构形式的混合物。在某些实施例中，此类混合物含有等量的不同立体化学异构形式；在某些实施例中，此类混合物含有不同量的至少两种不同的立体化学异构形式。在一些实施例中，化学组合物可含有化合物的所有非对映异构体和/或对映异构体。在一些实施例中，化学组合物可含有化合物的少于所有非对映异构体和/或对映异构体。在一些实施例中，如果需要本发明化合物的特定对映异构体，则可例如通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备，其中所得到的非对映异构体混合物被分开并且辅助基团被切割，以提供纯的所需对映异构体。可替代地，当分子含有碱性官能团如氨基时，用适当的光学活性酸形成非对映异构体盐，并且例如通过分级结晶分辨。在一些实施例中，其为立体无规的组合物包含两种或更多种立体异构体。

[0420] 受试者和相关术语：如本文使用的，术语“受试者”、“人受试者”、“测试受试者”和相关术语，如本文使用的，指所提供的化合物或组合物根据本发明施用于其的任何生物，例如用于实验、诊断、预防和/或治疗目的。通常的受试者包括动物(例如哺乳动物，如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人；昆虫；蠕虫；等)和植物。在一些实施例中，受试者可患有和/或易患疾病、病症和/或状况。在一些实施例中，受试者是人类或其它哺乳动物。在一些实施例中，受试者可为雄性或雌性。在一个非限制性例子中，动物是脊椎动物，例如灵长类动物、啮齿类动物、驯养动物或狩猎动物。在一个非限制性例子中，灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴，例如恒河猴。啮齿类动物包括小鼠、大鼠、土拨鼠、雪貂、兔和仓鼠。在一个非限制性例子中，驯养和狩猎动物包括牛、马、猪、鹿、野牛、水牛、猫科物种(例如家猫)、犬科物种(例如犬、狐狸、狼)、禽类物种(例如鸡、鸸鹋、鸵鸟)和鱼类(例如鳟鱼、鲶鱼和鲑鱼)。在本文所述方面的某些实施例中，受试者是哺乳动物，例如灵长类动物，例如人。在一个非限制性例子中，哺乳动物可为人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、犬、猫、马或牛，但不限于这些例子。在一些实施例中，除人外的哺乳动物都可有利地用作受试者，其代表与自身免疫疾病或炎症相关的病症的动物模型。在一些实施例中，本文描述的方法和组合物可用于治疗驯养动物和/或宠物。

[0421] 基本上：如本文使用的，术语“基本上”指显示出目的特征或性质的总体或接近总体程度或范围的定性条件。生物学领域的普通技术人员应理解，生物学现象和化学现象很少(如果有的话)完成和/或进行至完成或达到或避免绝对结果。术语“基本上”因此在本文中用于捕获许多生物学现象和化学现象固有的完全性的潜在缺乏。

[0422] 患有：“患有”疾病、病症和/或状况的个体已被诊断为患有和/或展示疾病、病症和/或状况的一种或多种症状。

[0423] 易患：“易患”疾病、病症和/或状况的个体是比普通公众的成员具有发展疾病、病症和/或状况的更高风险的个体。在一些实施例中，易患疾病、病症和/或状况的个体可能未被诊断有疾病、病症和/或状况。在一些实施例中，易患疾病、病症和/或状况的个体可显示出疾病、病症和/或状况的症状。在一些实施例中，易患疾病、病症和/或状况的个体可能未显示出疾病、病症和/或状况的症状。在一些实施例中，易患疾病、病症和/或状况的个体将发展疾病、病症和/或状况。在一些实施例中，易患疾病、病症和/或状况的个体将不发展疾

病、病症和/或状况。

[0424] 全身性:如本文使用的,短语“全身施用”、“全身地施用”、“外周施用”和“外周地施用”具有其领域理解的含义,指化合物或组合物的施用,使得它进入接受者的系统。

[0425] 靶向化合物或部分或组分:如本文使用的,术语“靶向部分”、“靶向化合物或部分”、“靶向化合物”、“靶组分”等等是能够将化合物或组合物靶向特定细胞或组织或者细胞或组织的子集的结构。在一些实施例中,靶向部分设计为利用特定靶、受体、蛋白质或其它亚细胞组分的细胞或组织特异性表达;在一些实施例中,靶向部分是将化合物或组合物靶向细胞或组织,和/或结合靶、受体、蛋白质或其它亚细胞组分的配体(例如,小分子、抗体、肽、蛋白质、碳水化合物、适体等)。在一些实施例中,靶向部分将包含脂质和生物活性剂的组合物靶向肌细胞或组织。在一些实施例中,靶向部分包含靶向肌细胞或组织的化合物。在一些实施例中,靶向部分包含胎球蛋白、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、胰岛素和/或地塞米松、或其组分或片段或组合。在一些实施例中,靶向部分将包含脂质和生物活性剂的组合物靶向神经元或者神经肌肉系统中的其它细胞或组织。在一些实施例中,靶向部分包含狂犬病病毒肽(参见Kumar等人2007 Nature 448:39-43;和Hwang do等人2011 Biomaterials 32:4968-4975)。在一些实施例中,靶向部分是能够结合神经递质转运蛋白、多巴胺转运蛋白、血清素转运蛋白或去甲肾上腺素转运蛋白、或α-突触核蛋白、或编码这些组分中任一种的mRNA的部分(参见美国专利号9,084,825)。在一些实施例中,靶向部分是转铁蛋白受体配体或α-转铁蛋白抗体,因此据报道利用跨越血管内皮的转铁蛋白受体介导的途径。Clark等人,2015 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 112:12486-12491;Bien-Ly等人,2014 J.Exp.Med.211:233-244;和Youn等人,2014 Mol.Pharm.11:486-495。在一些实施例中,靶向部分结合整联蛋白。在一些实施例中,靶向部分结合例如血小板上的αIIβ3。在一些实施例中,靶向部分结合例如白细胞上的β2整联蛋白。在一些实施例中,靶向部分结合例如肿瘤细胞上的αvβ3。在一些实施例中,靶向部分结合GPCR(G蛋白偶联受体)(参见Hanyaloglu等人2008 Ann.Rev.Pharm.Tox.48:537-568)。在一些实施例中,靶向部分结合例如癌细胞上的胃泌素释放肽受体(参见Cornelio等人2007 Ann.Oncol.18:1457-1466)。在一些实施例中,靶向部分包含碳酸酐酶抑制剂。

[0426] 互变异构形式:如本文使用的,短语“互变异构形式”用于描述能够容易相互转换的有机化合物的不同异构形式。互变异构体的特征可在于氢原子或质子的形式迁移,伴有单键和邻近双键的转换。在一些实施例中,互变异构体可来源于质子移变互变异构(即质子的重新定位)。在一些实施例中,互变异构体可来源于价互变异构(即,键合电子的快速重组)。所有此类互变异构形式都预期包括在本发明的范围内。在一些实施例中,化合物的互变异构形式彼此以移动平衡存在,使得制备分开物质的尝试导致混合物的形成。在一些实施例中,化合物的互变异构形式是可分开和可分离的化合物。在本发明的一些实施例中,可提供化学组合物,其是或包括化合物的单一互变异构形式的纯制剂。在本发明的一些实施例中,化学组合物可作为化合物的两种或更多种互变异构形式的混合物提供。在某些实施例中,此类混合物含有相等量的不同互变异构形式;在某些实施例中,此类混合物含有不同量的化合物的至少两种不同的互变异构形式。在本发明的一些实施例中,化学组合物可含有化合物的所有互变异构形式。在本发明的一些实施例中,化学组合物可含有化合物的少于所有互变异构形式。在本发明的一些实施例中,化学组合物可含有化合物的一种或多种

互变异构形式，其量由于相互转换而随时间变化。在本发明的一些实施例中，互变异构是酮-烯醇互变异构。化学领域的技术人员将认识到酮-烯醇互变异构体可使用化学领域中已知的任何合适的试剂被“截留”(即，化学修饰使得它以“烯醇”形式保留)，以提供随后可使用本领域已知的一种或多种合适的技术分离的烯醇衍生物。除非另有说明，否则本发明涵盖相关化合物的所有互变异构形式，无论是纯的形式还是彼此的混合物。

[0427] 治疗剂：如本文使用的，短语“治疗剂”指当施用于受试者时具有疗效和/或引发所需生物学和/或药理学效应的任何试剂。在一些实施例中，治疗剂是可用于减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、减少其严重性和/或减少疾病、病症和/或状况的一种或多种症状或特征的发生率的任何物质。

[0428] 治疗有效量：如本文使用的，术语“治疗有效量”意指当作为治疗方案的部分施用时，引发所需生物应答的物质(例如，治疗剂、组合物和/或制剂)的量。在一些实施例中，物质的治疗有效量是当施用于患有或易患疾病、病症和/或状况的受试者时，足以治疗、诊断、预防和/或延迟疾病、病症和/或状况的发作的量。如本领域普通技术人员将了解的，物质的有效量可根据此类因素如所需生物学终点、待递送的物质、靶细胞或组织等而变化。例如，治疗疾病、病症和/或状况的制剂中化合物的有效量是减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、减少其严重性和/或减少疾病、病症和/或状况的一种或多种症状或特征的发生率的量。在一些实施例中，治疗有效量以单一剂量施用；在一些实施例中，需要多个单位剂量来递送治疗有效量。

[0429] 治疗：如本文使用的，术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指用于部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、减少其严重性和/或减少疾病、病症和/或状况的一种或多种症状或特征的发生率的任何方法。治疗可施用于没有显示出疾病、病症和/或状况征兆的受试者。在一些实施例中，治疗可施用于仅显示出疾病、病症和/或状况的早期征兆的受试者，例如用于降低发展与疾病、病症和/或状况相关的病理学风险的目的。

[0430] 不饱和的：如本文所用，术语“不饱和的”指一个部分具有一个或多个不饱和单元。

[0431] 单位剂量：如本文使用的，表述“单位剂量”指作为单一剂量和/或以药物组合物的物理离散单位施用的量。在许多实施例中，单位剂量含有预定数量的活性剂。在一些实施例中，单位剂量含有整个单一剂量的试剂。在一些实施例中，施用多于一个单位剂量以实现总体单一剂量。在一些实施例中，为了达到预期效应，需要或预期需要施用多个单位剂量。单位剂量可为例如含有预定数量的一种或多种治疗剂的一定体积的液体(例如，可接受的载体)、预定量的以固体形式的一种或多种治疗剂、持续释放制剂或者含有预定量的一种或多种治疗剂的药物递送装置等。应了解，单位剂量可存在于除治疗剂之外还包括各种组分中任一种的制剂中。例如，如下文所述，可包括可接受的载体(例如，药学可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。本领域技术人员将了解，在许多实施例中，特定治疗剂的总适当日剂量可包含单位剂量的一部分或多个单位剂量，并且可例如由主治医师在合理的医学判断范围内决定。在一些实施例中，关于任何特定受试者或生物的特定有效剂量水平可取决于各种因素，包括待治疗的病症和病症的严重性；所采用的特定活性化合物的活性；所采用的特定组合物；受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食；所采用的特定活性化合物的施用时间和排泄率；治疗持续时间；药物和/或与所采用的特定化合物组合或同时使用的

另外疗法,以及医学领域中众所周知的相似因素。

[0432] 疫苗:如本文使用的,术语“疫苗”指改善对特定疾病或感染因子的免疫的分子。在本发明的多核苷酸、初级构建体或mmRNA中编码的疫苗可用于治疗许多治疗领域中的状况或疾病,所述治疗领域例如但不限于心血管、CNS、皮肤病学、内分泌学、肿瘤学、免疫学、呼吸系统和抗感染。在一些实施例中,疫苗包含免疫学类似致病微生物或其片段的试剂;在一些实施例中,疫苗由病毒、微生物、寄生虫或其它病原体或其片段的弱化或杀死形式制成。在一些实施例中,疫苗刺激身体的免疫系统以将该试剂识别为威胁,破坏其且保持其记录,使得免疫系统可更容易地识别且破坏它后来遇到的这些微生物中的任一种。在一些实施例中,疫苗是预防性或治疗性的。在各种实施例中,疫苗可为病毒、细菌、寄生虫或另一种病原体。在一些实施例中,疫苗是选自以下的病毒:普通感冒病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、流感病毒、日本脑炎病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、鼻病毒、轮状病毒、风疹病毒、水痘带状疱疹病毒、天花病毒和黄热病病毒。在各种实施例中,疫苗是选自以下的疫苗:病毒疫苗、腺病毒疫苗、柯萨奇B病毒疫苗、巨细胞病毒疫苗、人登革热疫苗、人东方马脑炎病毒疫苗、埃博拉疫苗、肠病毒71疫苗、EB疫苗、丙型肝炎疫苗、HIV疫苗、人HTLV-1 T淋巴细胞白血病疫苗、马尔堡病毒病疫苗、诺如病毒疫苗、人呼吸道合胞病毒疫苗、严重急性呼吸系统综合症(SARS)疫苗、人西尼罗河病毒疫苗和寨卡病毒疫苗。在一些实施例中,疫苗是选自以下的细菌:炭疽杆菌(Bacillus anthracis)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)、破伤风梭菌(Clostridium tetani)、白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、B型流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)(Hib)、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、伯氏考克斯体(Coxiella burnetii)、结核分支杆菌(Mycobacterium tuberculosis)和伤寒沙门氏菌(Salmonella typhi)。在各种实施例中,疫苗是选自以下的疫苗:细菌病疫苗、龋齿疫苗、埃里希氏病疫苗、麻风病疫苗、莱姆病疫苗、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)疫苗、化脓性链球菌(Streptococcus pyogenes)疫苗、梅毒疫苗、兔热病疫苗和鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)疫苗。在各种实施例中,疫苗是选自以下的疫苗:寄生虫病疫苗、疟疾疫苗、血吸虫病疫苗、美洲锥虫病疫苗、钩虫疫苗、人盘尾丝虫病河盲症疫苗、锥虫病疫苗和内脏利什曼病疫苗。在各种实施例中,疫苗选自:非传染性疾病疫苗、阿尔茨海默氏病淀粉样蛋白疫苗、乳腺癌疫苗、卵巢癌疫苗、前列腺癌疫苗和Talimogene laherparepvec(T-VEC)。在一些实施例中,组合物包含脂质和疫苗的一部分,所述部分能够介导疫苗的至少一种功能。

[0433] 野生型:如本文使用的,术语“野生型”具有其领域理解的含义,其指具有如在自然界中在“正常”(与突变体、患病、改变等形成对比)状态或背景下发现的结构和/或活性的实体。本领域普通技术人员将了解,野生型基因和多肽经常以多种不同的形式(例如,等位基因)存在。

[0434] 核酸:如本文使用的,术语“核酸”包括其任何核苷酸、类似物和聚合物。如本文使用的,术语“多核苷酸”指任何长度的核苷酸的聚合形式,或核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA)。这些术语指分子的一级结构,并且因此包括双链和单链DNA、以及双链和单链RNA。这些术语包括由核苷酸类似物和经修饰的多核苷酸制成的RNA或DNA的类似物作为等价物,所述经修饰的多核苷酸例如但不限于甲基化、受保护和/或加帽的核苷酸或多核苷

酸。该术语涵盖多核糖核苷酸或寡核糖核苷酸(RNA)和多脱氧核糖核苷酸或寡脱氧核糖核苷酸(DNA);源自核碱基和/或经修饰的核碱基的N-糖苷或C-糖苷的RNA或DNA;源自糖和/或经修饰的糖的核酸;以及源自磷酸桥和/或经修饰的磷-原子桥或核苷酸间键合的核酸。该术语涵盖含有核碱基、经修饰的核碱基、糖、经修饰的糖、磷酸桥或经修饰的磷原子桥的任何组合的核酸。例子包括但不限于含有核糖部分的核酸、含有脱氧核糖部分的核酸、含有核糖和脱氧核糖部分两者的核酸、含有核糖和经修饰的核糖部分的核酸。前缀多指含有2至约10,000个核苷酸单体单元的核酸,并且其中前缀寡指含有2至约200个核苷酸单体单元的核酸。在一些实施例中,核酸包括但不限于例如以至少部分单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。在一些实施例中,核酸包括任何核苷酸、经修饰的核苷酸和/或核苷酸类似物、及其聚合物。在一些实施例中,多核苷酸包括任何长度的核苷酸的聚合形式,或核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA)。这些术语指分子的一级结构,并且因此包括双链和单链DNA、以及双链和单链RNA。这些术语包括由核苷酸类似物和经修饰的多核苷酸制成的RNA或DNA的类似物作为等价物,所述经修饰的多核苷酸例如但不限于甲基化、受保护和/或加帽的核苷酸或多核苷酸。RNA和DNA的类似物(例如,核苷酸类似物)包括但不限于:吗啉代、PNA、LNA、BNA、TNA、GNA、ANA、FANA、CeNa、HNA和UNA。经修饰的核苷酸包括在磷酸盐、糖和/或碱基中进行修饰的核苷酸。此类修饰包括在2'碳处的糖修饰,例如2'-MOE、2'-OMe和2'-F。在一些实施例中,核酸包括多核糖核苷酸或寡核糖核苷酸(RNA)和多脱氧核糖核苷酸或寡脱氧核糖核苷酸(DNA);源自核碱基和/或经修饰的核碱基的N-糖苷或C-糖苷的RNA或DNA;源自糖和/或经修饰的糖的核酸;以及源自磷酸桥和/或经修饰的磷-原子桥或核苷酸间键合的核酸。该术语涵盖含有核碱基、经修饰的核碱基、糖、经修饰的糖、磷酸桥或经修饰的磷原子桥的任何组合的核酸。例子包括但不限于含有核糖部分的核酸、含有脱氧核糖部分的核酸、含有核糖和脱氧核糖部分两者的核酸、含有核糖和经修饰的核糖部分的核酸。在一些实施例中,核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、剪接转换寡核苷酸(SSO)、免疫调节核酸、适体、核酶、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如,针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。在一些实施例中,核酸是手性控制的核酸组合物。在一些实施例中,生物活性剂是手性控制的寡核苷酸组合物、或手性控制的核酸组合物。在一些实施例中,碱基、核碱基、含氮碱基、杂环碱基等等包括涉及氢键合的核酸的部分(或其经修饰的变体),所述氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条互补链结合。天然存在的碱基[鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U)]是嘌呤(Pu)或嘧啶(Py)的衍生物,尽管应该理解,还包括天然和非天然存在的碱基类似物。在一些实施例中,核碱基是经修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施例中,经修饰的核碱基模拟核碱基的空间排列、电子性质或一些其它物理化学性质,并且保留氢键合的性质,所述氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条链结合。在一些实施例中,经修饰的核碱基可与所有五种天然存在的碱基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤)配对,而基本上不影响解链行为、通过细胞内酶的识别或寡核苷酸双链体的活性。碱基的各种另外修饰是本领域已知的。在一些情况下,核酸序列可定义为碱基序列,一般以5'至3'方向呈现。虽然在核酸的背景下,碱通常与糖缀合,所述糖连同核苷酸间键合(例如磷酸酯或硫代磷酸酯)形成主链;然而,如本文使用的,术语"碱基"不包含糖或核苷酸间键合。在一些实施例中,核苷包括由

以下组成的单元：(a)与(b)糖共价结合的碱基。碱基和/或糖可为经修饰的或未经修饰的。在一些实施例中，如本文在提及核酸的上下文中提及的，糖包括以封闭和/或开放形式的单糖。天然存在的糖是戊糖(五碳糖)脱氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA)，尽管应该理解，还包括天然和非天然存在的糖类似物。糖包括但不限于核糖、脱氧核糖、呋喃戊糖、吡喃戊糖和吡喃己糖部分。如本文使用的，该术语还涵盖用于替代常规糖分子例如二醇的结构类似物，其聚合物形成核酸类似物，二醇核酸(“GNA”)的主链。脱氧核苷包含脱氧核糖。在一些情况下，核酸序列可定义为碱基和糖修饰的序列。在一些实施例中，糖包括经修饰的糖或未经修饰的糖。在一些实施例中，如在核酸的上下文中提及的，经修饰的糖包括已被修饰的糖或可在功能上替代核酸或经修饰的核酸中的糖的部分。经修饰的糖模拟糖的空间排列、电子性质或一些其它物理化学性质。作为非限制性例子，经修饰的糖可具有在2’碳处的修饰。各种修饰包括2’-MOE、2’-OMe和2’-F。糖的各种另外修饰是本领域已知的。在一些实施例中，核苷酸包括多核苷酸的单体单元，其由以下组成：(a)杂环碱基、糖和一个或多个磷酸基或含磷的核苷酸间键合；核苷酸是多核苷酸、核酸或寡核苷酸的亚基。每个碱基、糖和磷酸酯或核苷间接头可独立地是经修饰的或未经修饰的。许多核苷酸间键合是本领域已知的(例如，尽管不限于磷酸酯、硫代磷酸酯、硼烷磷酸酯等等)。人工核酸包括PNA(肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、H-膦酸酯、氨基磷酸酯、硼烷磷酸酯、甲基膦酸酯、膦酰乙酸酯、硫代膦酰乙酸酯和天然核酸的磷酸酯主链的其它变体，例如本文所述的那些。在一些实施例中，核苷酸间键合包括寡核苷酸的核苷单元之间的键合；在大多数情况下，键合包括磷或键合磷；在一些实施例中，该键合被称为“p”。在一些实施例中，核苷酸间键合是磷酸二酯键合，如天然存在的DNA和RNA分子中发现的。在一些实施例中，键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中，寡核苷酸或核酸的主链包括交替的糖和核苷酸间键合(例如磷酸二酯或硫代磷酸酯)。除非特别限定，否则该术语涵盖含有天然核苷酸的已知类似物的核酸，其具有与参考核酸相似的结合性质且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另有说明，否则特定核酸序列还隐含地涵盖其保守修饰的变体(例如简并密码子取代)和互补序列以及明确指出的序列。具体地，简并密码子取代可通过生成其中一个或多个选择(或所有)密码子的第三个位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等人，Nucleic Acid Res.19:5081(1991)；Ohtsuka等人，J.Biol.Chem.260:2605-2608(1985)；和Rossolini等人，Mol.Cell.Probes 8:91-98(1994))。还包括具有天然存在的磷酸二酯键合的分子以及具有非天然存在的键合的分子，例如用于稳定目的。核酸可为任何物理形式，例如线性、环状或超螺旋。术语核酸可与寡核苷酸、基因、cDNA以及由基因编码的mRNA互换使用。在各种实施例中，一个或多个核苷酸用以下修饰或被以下取代：一个或多个DNA、肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)、吗啉代核苷酸、苏糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)、阿拉伯糖核酸(ANA)、2’-氟阿拉伯糖核酸(FANA)、环己烯核酸(CeNA)、脱水己糖醇核酸(HNA)、约束乙基(cEt)、三环DNA(tc-DNA)、异核酸(XNA)和/或解锁核酸(UNA)。在各种实施例中，核酸包含经修饰的核苷间接头。

[0435] 核苷酸：如本文使用的，术语“核苷酸”指多核苷酸的单体单元，其由杂环碱基、糖和一个或多个磷酸基或含磷的核苷酸间键合组成。天然存在的碱基(鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U))是嘌呤或嘧啶的衍生物，尽管应该理解，还包括天然和非天然存在的碱基类似物。天然存在的糖是戊糖(五碳糖)脱氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA)，尽管应该理解，还包括天然和非天然存在的糖类似物。核苷酸经由核苷

酸间键合连接以形成核酸或多核苷酸。许多核苷酸间键合是本领域已知的(例如,尽管不限于磷酸酯、硫代磷酸酯、硼烷磷酸酯等等)。人工核酸包括PNA(肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、H-膦酸酯、氨基磷酸酯、硼烷磷酸酯、甲基膦酸酯、膦酰乙酸酯、硫代膦酰乙酸酯和天然核酸的磷酸酯主链的其它变体,例如本文所述的那些。如本文所述,在一些实施例中,核苷酸是天然核苷酸;在一些实施例中,核苷酸是经修饰的。

[0436] 核苷:如本文使用的,术语"核苷"指其中核碱基或经修饰的核碱基与糖或经修饰的糖共价结合的部分。

[0437] 糖:如本文使用的,术语"糖"指糖类,在一些实施例中,以封闭和/或开放形式的单糖。糖包括但不限于核糖、脱氧核糖、呋喃戊糖、吡喃戊糖和吡喃己糖部分。如本文使用的,该术语还涵盖用于替代常规糖分子例如二醇的结构类似物,其聚合物形成核酸类似物,二醇核酸("GNA")的主链。

[0438] 经修饰的糖:如本文使用的,术语"经修饰的糖"指在一些实施例中可替代寡核苷酸中的糖的部分。经修饰的糖模拟糖的空间排列、电子性质或一些其它物理化学性质。

[0439] 核碱基:如本文使用的,术语"核碱基"指涉及氢键合的核酸部分,所述氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条互补链结合。最常见的是天然存在的核碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。在一些实施例中,天然存在的核碱基是经修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施例中,天然存在的核碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施例中,核碱基是"经修饰的核碱基",例如除腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)外的核碱基。在一些实施例中,经修饰的核碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施例中,经修饰的核碱基模拟核碱基的空间排列、电子性质或一些其它物理化学性质,并且保留氢键合的性质,所述氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条链结合。在一些实施例中,经修饰的核碱基可与所有五种天然存在的碱基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤)配对,而基本上不影响解链行为、通过细胞内酶的识别或寡核苷酸双链体的活性。

[0440] 手性配体:如本文使用的,术语"手性配体"或"手性助剂"指这样的部分,其为手性的并且可掺入反应内,使得反应可以某些立体选择性进行。

[0441] 缩合试剂:在缩合反应中,如本文使用的,术语"缩合试剂"指激活反应性较低的位点并且致使其更易受另一种试剂攻击的试剂。在一些实施例中,此类另一种试剂是亲核试剂。

[0442] 封闭基团:如本文使用的,术语"封闭基团"指遮掩官能团的反应性的基团。随后可通过封闭基团的去除使官能团解遮掩。在一些实施例中,封闭基团是保护基团。

[0443] 部分:如本文使用的,术语"部分"指分子的特定区段或官能团。化学部分经常是嵌入分子中或附加至分子的公认的化学实体。

[0444] 固体支持物:如本文使用的,术语"固体支持物"指使得能够合成核酸的任何支持物。在一些实施例中,该术语指玻璃或聚合物,其不溶于为了合成核酸而执行的反应步骤中采用的介质,并且被衍生化以包含反应性基团。在一些实施例中,固体支持物是高度交联的聚苯乙烯(HCP)或可控孔径玻璃(CPG)。在一些实施例中,固体支持物是可控孔径玻璃(CPG)。在一些实施例中,固体支持物是可控孔径玻璃(CPG)和高度交联的聚苯乙烯(HCP)的

杂合支持物。

[0445] 编码序列:DNA“编码序列”或“编码区”是双链DNA序列,当置于适当的表达控制序列的控制下时,其在体内转录并翻译成多肽。编码序列(“开放读码框”或“ORF”')的边界由在5'(氨基)末端处的起始密码子和在3'(羧基)末端处的翻译终止密码子决定。编码序列可包括但不限于原核序列、来自真核mRNA的cDNA、来自真核(例如哺乳动物)DNA的基因组DNA序列和合成的DNA序列。多腺苷酸化信号和转录终止序列通常位于编码序列的3'。术语“非编码序列”或“非编码区”指多核苷酸序列中未翻译成氨基酸的区域(例如5'和3'非翻译区)。

[0446] 读码框:如本文使用的,术语“读码框”指双链DNA分子的六个可能的读码框之一,每个方向三个。使用的读码框决定使用哪个密码子来编码DNA分子的编码序列内的氨基酸。

[0447] 同源性:如本文使用的,术语“同源性”或“同一性”或“相似性”指两个核酸分子之间的序列相似性。可通过比较每个序列中可进行比对用于比较目的的位置来确定同源性和同一性。当比较序列中的等价位置被相同的碱基占据时,则该分子在该位置处是相同的;当等价位点被相同或相似的核酸残基(例如,在空间和/或电子性质中相似)占据时,则该分子可被称为在该位置处同源(相似)。作为同源性/相似性或同一性的百分比的表达指在由比较序列共享的位置处相同或相似核酸的数目的函数。其为“无关”或“非同源的”序列与本文描述的序列具有小于40%的同一性、小于35%的同一性、小于30%的同一性或小于25%的同一性。在比较两个序列时,残基(氨基酸或核酸)的缺失或额外残基的存在也降低了同一性和同源性/相似性。在一些实施例中,术语“同源性”描述了基于数学的序列相似性比较,其用于鉴定具有相似功能或基序的基因。本文描述的核酸序列可用作“查询序列”,以针对公共数据库执行搜索,例如,以鉴定其它家族成员、相关序列或同源物。在一些实施例中,可使用Altschul等人,(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(版本2.0)执行此类搜索。在一些实施例中,可用NBLAST程序、得分=100、字长=12来执行BLAST核苷酸搜索,以获得与本发明的核酸分子同源的核苷酸序列。在一些实施例中,为了获得用于比较目的的空位比对,可如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述使用Gapped BLAST。当利用BLAST和Gapped BLAST程序时,可使用相应程序(例如,XBLAST和BLAST)的缺省参数(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0448] 同一性:如本文使用的,“同一性”意指当序列进行比对以使序列匹配最大化(即考虑到缺口和插入)时,在两个或更多个序列中的相应位置处的相同核苷酸残基的百分比。可通过已知方法容易地计算同一性,所述方法包括但不限于以下中所述的那些(Computational Molecular Biology,Lesk,A.M.,编辑,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.,编辑,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,Part I,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.,编辑,Humana Press,New Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,1987;和Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.和Devereux,J.,编辑,M Stockton Press,New York,1991;以及Carillo,H.和Lipman,D.,SIAM J.Applied Math.,48:1073(1988)。确定同一性的方法设计为给予测试的序列之间的最大匹配。此外,确定同一性的方法在可公开获得的计算机程序中编码。确定两个序列之间的同一性的计算机程序方法包括但不限于GCG程序包

(Devereux,J.等人,Nucleic Acids Research 12(1):387(1984))、BLASTP、BLASTN和FASTA(Altschul,S.F.等人,J.Molec.Biol.215:403-410(1990)和Altschul等人Nuc.Acids Res.25:3389-3402(1997))。BLAST X程序从NCBI及其它来源可公开获得(BLAST Manual,Altschul,S.等人,NCBI NLM NIH Bethesda,Md.20894;Altschul,S.等人,J.Mol.Biol.215:403-410(1990)。众所周知的Smith Waterman算法也可用于确定同一性。

[0449] 异源:DNA序列的“异源”区域是较大DNA序列内的可识别的DNA区段,其在自然界中未发现与较大序列相关联。因此,当异源区编码哺乳动物基因时,该基因通常侧面可为在源生物的基因组中不侧接哺乳动物基因组DNA的DNA。异源编码序列的另一个例子是其中编码序列本身在自然界中未发现的序列(例如,其中基因组编码序列含有内含子或者具有不同于未经修饰的基因的密码子或基序的合成序列的cDNA)。等位基因变异或天然发生的突变事件不产生如本文定义的异源DNA区域。

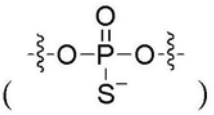
[0450] 寡核苷酸:如本文使用的,术语“寡核苷酸”指核苷酸单体的聚合物或寡聚物,其含有核碱基、经修饰的核碱基、糖、经修饰的糖、磷酸桥或经修饰的磷原子桥(在本文中也称为“核苷酸间键合”,在本文中进一步定义)的任何组合。

[0451] 寡核苷酸可为单链或双链。如本文所用,术语“寡核苷酸链”涵盖单链寡核苷酸。单链寡核苷酸可具有双链区域,并且双链寡核苷酸可具有单链区域。示例性寡核苷酸包括但不限于结构基因、包括控制区和终止区的基因、自我复制系统例如病毒或质粒DNA、单链和双链siRNA以及其它RNA干扰试剂(RNAi试剂或iRNA试剂)、shRNA、反义寡核苷酸、核酶、微小RNA、微小RNA模拟物、supermir、适体、antimir、安塔匏妙(antagomir)、U1衔接子、三链体形成寡核苷酸、G-四链体寡核苷酸、RNA激活物、免疫刺激性寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[0452] 有效诱导RNA干扰的双链和单链寡核苷酸在本文中也称为siRNA、RNAi试剂或iRNA试剂。在一些实施例中,这些RNA干扰诱导寡核苷酸与称为RNAi诱导的沉默复合物(RISC)的细胞质多蛋白复合物结合。在许多实施例中,单链和双链RNAi试剂足够长,以至于它们可被内源性分子例如Dicer切割,以产生可进入RISC机制并且参与RISC介导的靶序列例如靶mRNA切割的较小寡核苷酸。

[0453] 本发明的寡核苷酸可具有各种长度。在特定实施例中,寡核苷酸的范围可为长度约2至约200个核苷酸。在各种相关实施例中,单链、双链和三链的寡核苷酸的范围可为长度约4至约10个核苷酸、约10至约50个核苷酸、约20至约50个核苷酸、约15至约30个核苷酸、长度约20至约30个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度约9至约39个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少4个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少5个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少6个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少7个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少8个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少9个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少10个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少11个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少12个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少15个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少20个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少25个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸为长度至少30个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸是长度至少18个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施例中,寡核苷酸是长度至少21个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施例中,核酸或寡核苷酸的序列包含共同的碱基序列或由共同的碱基序列组成,所述共

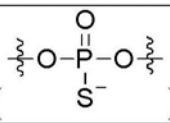
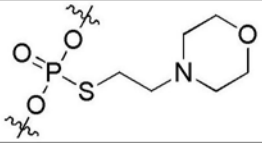
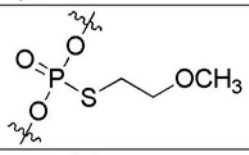
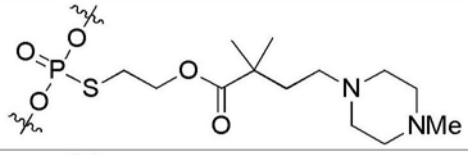
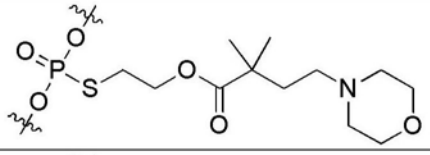
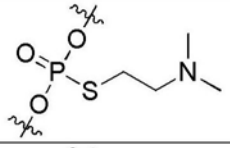
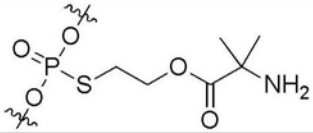
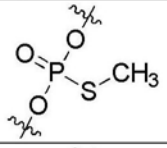
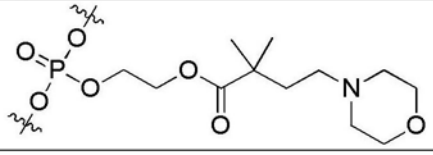
同的碱基序列与以下的转录物杂交:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中,核酸或寡核苷酸的序列包含共同的碱基序列或由共同的碱基序列组成,所述共同的碱基序列与关于以下的基因的转录物杂交:亨廷顿氏病、脊髓性肌萎缩、1型脊髓性肌萎缩、肌萎缩侧索硬化、杜兴氏肌营养不良、强直性肌营养不良、1型强直性肌营养不良、肝遗传疾病、肝代谢疾病、单纯型大疱性表皮松解、皮肤遗传疾病、皮肤遗传疾病、或肠易激综合征或遗传疾病、或代谢疾病。

[0454] 核苷酸间键合:如本文使用的,短语“核苷酸间键合”一般指寡核苷酸的核苷酸单元之间的含磷键合,并且可与所使用的“糖间键合”和“磷原子桥”互换,如在上文和本文中使用的。在一些实施例中,核苷酸间键合是磷酸二酯键合,如天然存在的DNA和RNA分子中发现的。在一些实施例中,核苷酸间键合是经修饰的磷酸二酯键合。在一些实施例中,核苷酸间键合是“经修饰的核苷酸间键合”,其中磷酸二酯键合的每个氧原子任选地且独立地替换为有机或无机部分。在一些实施例中,此类有机或无机部分选自但不限于=S、=Se、=NR’、-SR’、-SeR’、-N(R’)$_2$、B(R’)$_3$、-S-、-Se-和-N(R’)-,其中每个R’独立地如下文定义和描述。在一些实施例中,核苷酸间键合是磷酸三酯键合、硫代磷酸酯二酯键合  或经修饰的硫代磷酸酯三酯键合。本领域普通技术人员应理解,由于键合中酸或碱部分的存在,核苷酸间键合可在给定pH下作为阴离子或阳离子存在。

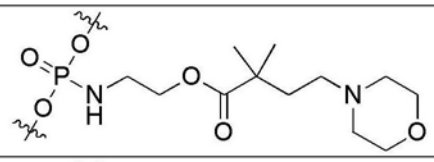
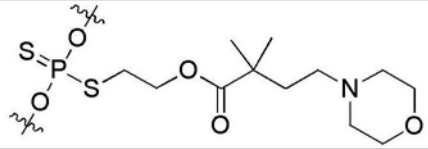
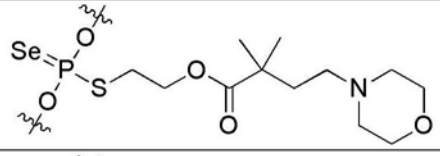
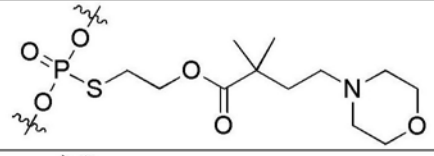
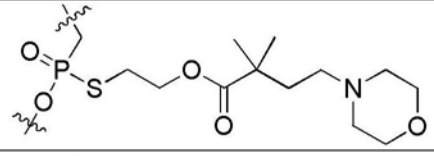
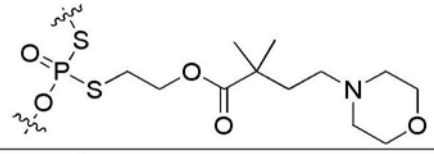
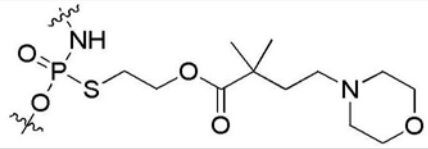
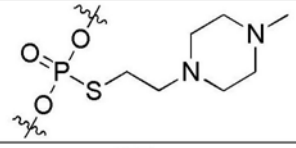
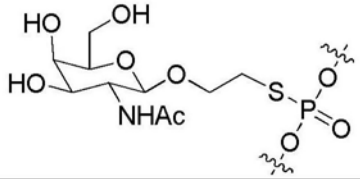
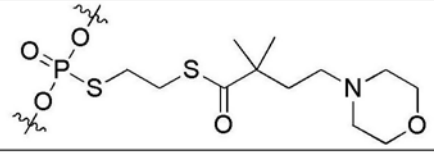
[0455] 除非另有说明,否则当与寡核苷酸序列一起使用时,s、s1、s2、s3、s4、s5、s6和s7各自独立地表示如下表2中所示的下述经修饰的核苷酸间键合。

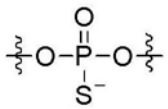
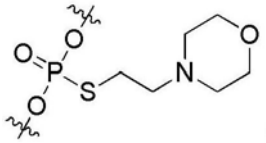
[0456] 表2.示例性经修饰的核苷酸间键合。

[0457]

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

[0458]

s9	
s10	
s11	
s12	
s13	
s14	
s15	
s16	
s17	
s18	

[0459] 例如，(Rp，Sp)-ATsCs1GA具有1)T和C之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合（  ）；和2)具有C和G之间的  结构的硫代磷酸酯三酯核苷酸间键合。除非另有说明，否则寡核苷酸序列之前的Rp/Sp指名描述了从寡核苷酸序列5'到3'序贯的核苷酸间键合中手性键合磷原子的构型。例如，在(Rp，Sp)-ATsCs1GA中，T和C之间的

“s”键合中的磷具有Rp构型，并且C和G之间的“s1”键合中的磷具有Sp构型。在一些实施例中，“全(Rp)”或“全(Sp)”用于指示寡核苷酸中的所有手性键合磷原子分别具有相同的Rp或Sp构型。例如，全(Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC指示寡核苷酸中的所有手性键合磷原子都具有Rp构型；全(Sp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC指示寡核苷酸中的所有手性键合磷原子都具有Rp构型。

[0460] 寡核苷酸类型：如本文使用的，短语“寡核苷酸类型”用于定义寡核苷酸，其具有特定碱基序列、主链键合的模式(即，核苷酸间键合类型的模式，例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、主链手性中心的模式(即键合磷立体化学(Rp/Sp)的模式)和主链磷修饰的模式(例如，式I中的“-XLR^1”基团的模式)。在一些实施例中，共同指定的“类型”的寡核苷酸在结构上彼此相同。

[0461] 本领域技术人员将了解，本发明的合成方法在寡核苷酸链合成期间提供了一定程度的控制，使得可预先设计和/或选择寡核苷酸链的每个核苷酸单元，以在键合磷处具有特定的立体化学和/或在键合磷和/或特定碱基和/或特定糖处具有特定的修饰。在一些实施例中，预先设计和/或选择寡核苷酸链，以在键合磷处具有立体中心的特定组合。在一些实施例中，设计和/或确定寡核苷酸链，以在键合磷处具有特定的修饰组合。在一些实施例中，设计和/或选择寡核苷酸链，以具有特定的碱基组合。在一些实施例中，设计和/或选择寡核苷酸链，以具有一种或多种上述结构特征的特定组合。本发明提供了包含多种寡核苷酸分子或由多种寡核苷酸分子组成的组合物(例如，手性控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施例中，所有此类分子是相同类型的。在一些实施例中，所提供的组合物包含多种不同类型的寡核苷酸，通常为预定的相对量。

[0462] 手性控制：如本文使用的，“手性控制”指控制在寡核苷酸内的手性核苷酸间键合中的手性键合磷的立体化学指定的能力。在一些实施例中，通过寡核苷酸的糖和碱基部分中不存在的手性元件实现控制，例如，在一些实施例中，通过在寡核苷酸制备期间使用一种或多种手性助剂实现控制，如在本公开内容中例证的。与手性控制相反，本领域普通技术人员应了解，如果此类常规寡核苷酸合成用于形成手性核苷酸间键合，则不使用手性助剂的常规寡核苷酸合成无法在控制手性核苷酸间键合处的立体化学。

[0463] 手性控制的寡核苷酸组合物：如本文使用的，术语“手性控制的寡核苷酸组合物”、“手性控制的核酸组合物”等等指包含多种寡核苷酸(或核酸)的组合物，所述寡核苷酸共享1)共同的碱基序列，2)共同的主链键合模式，和3)共同的主链磷修饰模式，其中所述多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合(手性控制的核苷酸间键合)处共享相同的立体化学，并且预先确定组合物中多种寡核苷酸的水平。在一些实施例中，每个手性核苷酸间键合是手性控制的核苷酸间键合，并且所述组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，并非所有手性核苷酸间键合都是手性控制的核苷酸间键合，并且所述组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的个别寡核苷酸或核酸类型。例如，在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物包含多于一种寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物包含多种寡核苷酸类型。

[0464] 手性纯的：如本文使用的，短语“手性纯的”用于描述手性控制的寡核苷酸组合物或多种寡核苷酸，其中所有寡核苷酸相对于键合磷以单一非对映异构体形式存在。

[0465] 手性均匀的:如本文使用的,短语“手性均匀的”用于描述寡核苷酸分子或类型,其中所有核苷酸单元在键合磷处都具有相同的立体化学。例如,其核苷酸单元在键合磷处都具有Rp立体化学的寡核苷酸是手性均匀的。同样地,其核苷酸单元在键合磷处都具有Sp立体化学的寡核苷酸是手性均匀的。

[0466] 预定的:预定的(或预先确定的)意指有意地选择的,例如与随机发生相反或无需控制而实现。阅读本说明书的本领域普通技术人员将了解,本公开内容提供了这样的技术,其允许选择特定化学和/或立体化学特征以掺入寡核苷酸组合物内,并且还允许具有此类化学和/或立体化学特征的寡核苷酸组合物的受控制备。如本文所述,这些提供的组合物是“预定的”。因为它们碰巧通过无法控制以有意地生成特定化学和/或立体化学特征的方法产生,所以可含有某些寡核苷酸的组合物不是“预定的”组合物。在一些实施例中,预定组合物是可有意地再现(例如,通过受控过程的重复)的组合物。在一些实施例中,组合物中预定水平的多种寡核苷酸意指控制组合物中多种寡核苷酸的绝对量和/或相对量(比率、百分比等)。

[0467] 键合磷:如本文定义的,短语“键合磷”用于指示待提及的特定磷原子是核苷酸间键合中存在的磷原子,所述磷原子对应于如天然存在的DNA和RNA中出现的核苷酸间键合的磷酸二酯的磷原子。在一些实施例中,键合磷原子处于经修饰的核苷酸间键合中,其中磷酸二酯键合的每个氧原子任选地且独立地替换为有机或无机部分。在一些实施例中,键合磷原子是式I的P*。在一些实施例中,键合磷原子是手性的。在一些实施例中,手性键合磷原子是式I的P*。

[0468] P修饰:如本文使用的,术语“P修饰”指除立体化学修饰外的在键合磷处的任何修饰。在一些实施例中,P修饰包括共价附着至键合磷的侧挂部分的添加、取代或去除。在一些实施例中,“P修饰”是-X-L-R^1,其中X、L和R^1各自独立地如本文和下文所定义且描述的。

[0469] 嵌段聚体(blockmer):如本文使用的,术语“嵌段聚体”指寡核苷酸链,其表征每个个别核苷酸单元的结构特征模式的特征在于:在核苷酸间磷键合处共享共同结构特征的至少两个连续核苷酸单元的存在。共同的结构特征意指在键合磷处共同的立体化学或在键合磷处共同的修饰。在一些实施例中,在核苷酸间磷键合处共享共同结构特征的至少两个连续核苷酸单元被称为“嵌段”。

[0470] 在一些实施例中,嵌段聚体是“立体嵌段聚体”,例如至少两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学。这样至少两个连续核苷酸单元形成“立体嵌段”。例如,(Sp,Sp)-ATsCs1GA是立体嵌段聚体,因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs1在键合磷处具有相同的立体化学(两者均为Sp)。在相同的寡核苷酸(Sp,Sp)-ATsCs1GA中,TsCs1形成嵌段,并且它是立体嵌段。

[0471] 在一些实施例中,嵌段聚体是“P修饰嵌段聚体”,例如,至少两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的修饰。这样至少两个连续核苷酸单元形成“P修饰嵌段”。例如,(Rp,Sp)-ATsCsGA是P修饰嵌段聚体,因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs具有相同的P修饰(即,两者均为硫代磷酸酯二酯)。在(Rp,Sp)-ATsCsGA的相同寡核苷酸中,TsCs形成嵌段,并且它是P修饰嵌段。

[0472] 在一些实施例中,嵌段聚体是“键合嵌段聚体”,例如,至少两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。至少两个连续核苷酸单元形成“键合嵌段”。

例如，(Rp,Rp)-ATsCsGA是键合嵌段聚体，因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs具有相同的立体化学(两者均为Rp)和P修饰(两者均为硫代磷酸酯)。在(Rp,Rp)-ATsCsGA的相同寡核苷酸中，TsCs形成嵌段，并且它是键合嵌段。

[0473] 在一些实施例中，嵌段聚体包含独立地选自立体嵌段、P修饰嵌段和键合嵌段的一个或多个嵌段。在一些实施例中，嵌段聚体是相对于一个嵌段的立体阻滞剂、和/或相对于另一个嵌段的P修饰嵌段聚体、和/或相对于再一个嵌段的键合嵌段聚体。例如，(Rp,Rp,Rp,Rp,Rp,Sp,Sp,Sp)-AAsTsCsGsAs1Ts1Cs1Gs1ATCG为关于立体嵌段AsTsCsGsAs1(在键合磷处全部为Rp)或Ts1Cs1Gs1(在键合磷处全部为Sp)的立体嵌段聚体，关于P修饰嵌段AsTsCsGs(所有s键合)或As1Ts1Cs1Gs1(所有s1键合)的P修饰嵌段聚体，或关于键合嵌段AsTsCsGs(在键合磷处全部为Rp和所有s键合)或Ts1Cs1Gs1(在键合磷处全部为Sp和所有s1键合)的键合嵌段聚体。

[0474] 交替聚体(Altmer)：如本文使用的，术语“交替聚体”指寡核苷酸链，其表征每个个别核苷酸单元的结构特征模式的特征在于：寡核苷酸链没有两个连续核苷酸单元在核苷酸间磷键合处共享特定的结构特征。在一些实施例中，交替聚体设计为使得其包含重复模式。在一些实施例中，交替聚体设计为使得其不包含重复模式。

[0475] 在一些实施例中，交替聚体是“立体交替聚体”，例如，没有两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学。例如，(Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、SpRp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC。

[0476] 在一些实施例中，交替聚体是“P修饰交替聚体”，例如，没有两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的修饰。例如，全(Sp)-CAs1GsT，其中每个键合磷具有与其它不同的P修饰。

[0477] 在一些实施例中，交替聚体是“键合交替聚体”，例如，没有两个连续核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学或相同的修饰。例如，(Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、SpRp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp)-GsCs1CsTs1CsAs1GsTs1CsTs1GsCs1TsTs2CsGs3CsAs4CsC.

[0478] 序列：如本文使用的，术语“序列”指特定分子特征的分子或原子的任何排列。在一些实施例中，在提及核酸时，“序列”指以下任一种：碱基序列(包括长度)、对糖和碱基部分的化学修饰模式、主链键合的模式(例如天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式)、主链手性中心的模式(例如手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式)、以及主链磷修饰的模式(例如核苷酸间磷原子上的修饰模式，例如式^{I}的-S-和-L-R^{1})。在一些实施例中，在提及核酸或寡核苷酸时，“序列”指碱基的序列或碱基序列。在一些实施例中，在提及肽或蛋白质时，序列指氨基酸序列。

[0479] 单聚体：如本文使用的，术语“单聚体”指寡核苷酸链，其表征每个个别核苷酸单元的结构特征模式使得链内的所有核苷酸单元在核苷酸间磷键合处共享至少一个共同的结构特征。共同的结构特征意指在键合磷处共同的立体化学或在键合磷处共同的修饰。

[0480] 在一些实施例中，单聚体是“立体单聚体”，例如，所有核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学。例如，全(Sp)-CsAs1GsT，其中所有键合都具有Sp磷。

[0481] 在一些实施例中，单聚体是“P修饰单聚体”，例如，所有核苷酸单元在键合磷处具有相同的修饰。例如，(Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、SpRp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp、Sp、Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC，其中所有核苷酸间键合都是硫代磷酸酯二

酯。

[0482] 在一些实施例中,单体是“键合单聚体”,例如,所有核苷酸单元在键合磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。例如,全(Sp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC,其中所有核苷酸间键合都是具有Sp键合磷的硫代磷酸酯二酯。

[0483] 缺口聚体(Gapmer):如本文使用的,术语“缺口聚体”指寡核苷酸链,其特征在于寡核苷酸链的至少一个核苷酸间磷键合是磷酸二酯键合,例如在天然存在的DNA或RNA中发现的那些。在一些实施例中,寡核苷酸链的多于一个核苷酸间磷键合是磷酸二酯键合,例如在天然存在的DNA或RNA中发现的那些。例如,全(Sp)-CAs1GsT,其中C和A之间的核苷酸间键合是磷酸二酯键合。

[0484] 跳读聚体(skipmer):如本文使用的,术语“跳读聚体”指一类缺口聚体,其中所述寡核苷酸链的每一个其它核苷酸间磷键合是磷酸二酯键,例如在天然存在的DNA或RNA中发现的那些,并且寡核苷酸链的每一个其它核苷酸间磷键合是经修饰的核苷酸间键合。例如,全(Sp)-AsTCs1GAs2TCs3G。

[0485] 除非另有说明,否则本文关于化合物和组合物描述的方法和结构也应用于这些化合物和组合物的药学可接受的酸或碱加成盐和立体异构形式。

[0486] 2.某些实施例的具体描述

[0487] 用于递送生物活性剂的许多技术可具有无法靶向所需细胞或组织的缺点。例如,将生物活性剂递送到肝外组织仍是特别困难的。Juliano报道,尽管在临床水平下的进展,但体内寡核苷酸的有效递送仍是重大挑战,尤其是在肝外部位处。Juliano报道,尽管临床水平有所提高,但体内寡核苷酸的有效递送仍然是主要挑战,尤其是在肝外部位处。Juliano 2016 Nucl.Acids Res.Doi:10.1093/nar/gkw236。Lou还报道向肝以外的器官递送siRNA仍是将该技术用于许多疾病的最大障碍。Lou 2014 SciBX 7(48);doi:10.1038/scibx.2014.1394。在一些实施例中,本公开内容涵盖令人惊讶的发现,包括脂质在将生物活性剂递送到特定细胞和组织方面可以是特别有效的,所述细胞和组织包括肝外的细胞和组织,包括肌细胞和组织作为非限制性例子。

[0488] 除了其它以外,本公开内容涵盖以下认识:脂质可令人惊讶地实现和/或促进生物活性剂对其靶位置(例如,细胞、组织、器官等)的递送。在一些实施例中,本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物。在一些实施例中,所提供的组合物和方法对于将其中的生物活性剂递送到靶位置特别有效。在一些实施例中,靶位置是细胞。在一些实施例中,靶位置是组织中的一类细胞。在一些实施例中,靶位置是组织。在一些实施例中,靶位置是器官。在一些实施例中,在靶位置处,将提供的组合物的生物活性剂递送到细胞内,例如细胞质、核等。

[0489] 在一些实施例中,所提供的技术可用于有效地改善生物活性剂对受试者(例如哺乳动物或人受试者等)中的靶位置的递送。在一些实施例中,所提供的技术提供了将生物活性剂高效和/或有效递送到受试者的细胞内(即,到细胞内位置,例如细胞质、核等)的令人惊讶的实现。

[0490] 在一些实施例中,所提供的技术允许或促进将有效量和/或所需量的生物活性剂对其靶位置的递送,使得例如,在一些实施例中,在靶位置处实现了与不存在脂质的情况下施用生物活性剂时观察到的相比可比较或更高水平的生物活性剂,即使伴随脂质可施用比

不伴随脂质更低量的生物活性剂。在一些实施例中，相对于适当的对照(例如，当不存在脂质的情况下可比较地施用寡核苷酸时观察到的水平)，所提供的技术允许或促进改善的分布(即，与在非靶位置处相比，在靶位置处生物活性剂的相对水平增加)。在一些实施例中，所提供的技术致使否则已视为不适合于治疗用途的生物活性剂成功用于治疗各种疾病、病症和/或状况。

[0491] 在一些实施例中，所提供的技术在将生物活性剂递送到特定类型的细胞和组织方面特别有效，所述细胞和组织包括但不限于在肝外(例如，肝外)的细胞和组织，包括但不限于肌细胞和组织。在一些实施例中，本公开内容提供了在将生物活性剂递送到例如骨骼肌、腓肠肌、心脏、四头肌、三头肌和/或横膈膜等的肌细胞和组织方面令人惊讶地有效的技术。在一些实施例中，所提供的技术将生物活性剂有效地递送到受试者的腓肠肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将生物活性剂有效地递送到受试者的心肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将生物活性剂有效地递送到受试者的四头肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将生物活性剂有效地递送到受试者的三头肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将生物活性剂有效地递送到受试者的横膈膜的细胞内。

[0492] 在一些实施例中，与参考寡核苷酸，例如不具有脂质部分、不具有脂质部分和具有不同的立体化学(例如，手性控制的相对于立体无规、主链手性中心的一种模式相对于主链手性中心的另一种模式等)等相比，所提供的包含脂质部分的寡核苷酸提供了对肌肉例如腓肠肌、三头肌、心脏、隔膜等的改善递送。在一些实施例中，与参考寡核苷酸相比，所提供的包含脂质部分的寡核苷酸提供了改善的药代动力学。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸提供了比参考寡核苷酸更快的从系统的清除，如本领域普通技术人员了解的，与参考寡核苷酸相比，其可提供更低的毒性。示例性数据呈现于图31A至31D中。

[0493] 在一些实施例中，所提供的技术在改善生物活性剂的免疫原性特性方面特别有效。在一些实施例中，生物活性剂与脂质的缀合可减少生物活性剂的免疫原性。在一些实施例中，生物活性剂与脂质的缀合可增强生物活性剂拮抗免疫应答的能力。在一些实施例中，生物活性剂与脂质的缀合可增强生物活性剂拮抗免疫应答的能力，其中所述免疫应答至少部分地由TLR9介导。在一些实施例中，脂质与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施例中，改善的性质包括增加的活性(例如，诱导有害外显子的期望跳读的能力增加)、降低的毒性和/或改善的组织分布。在一些实施例中，组织是肌肉组织。在一些实施例中，组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或膈膜。在一些实施例中，改善的性质包括减少的hTLR9激动剂活性。在一些实施例中，改善的性质包括hTLR9拮抗剂活性。在一些实施例中，改善的性质包括增加的hTLR9拮抗剂活性。在一些实施例中，寡核苷酸与脂质的缀合可提供hTLR9拮抗剂活性，例如，如图27和28中证实的。

[0494] 脂质

[0495] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含生物活性剂和脂质的组合物。许多脂质可用于根据本公开内容提供的技术中。

[0496] 在一些实施例中，脂质包含R^{LD}基团，其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-，-Cy-，-O-，-S-，-S-S-，-N(R′)-，-C(O)-，-C(S)-，-C(NR′)-，-C(O)N(R′)-，-N(R′)C(O)N(R′)-，-N

(R′)C(O)-,-N(R′)C(O)O-,-OC(O)N(R′)-,-S(O)-,-S(O)$_2$-,-S(O)$_2$N(R′)-,-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-,-C(O)S-,-OC(O)-和-C(O)O-,其中:

[0497] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R,或:

[0498] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0499] -Cy-是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环;和

[0500] 每个R独立地为氢,或者选自C$_1$-C$_6$脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[0501] 在一些实施例中,脂质包含R^{LD}基团,其中R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{60}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团:C$_1$-C$_6$亚烷基、C$_1$-C$_6$亚烯基、-c≡c-、C$_1$-C$_6$杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-,-Cy-,-O-,-S-,-S-S-,-N(R′)-,-C(O)-,-C(S)-,-C(NR′)-,-C(O)N(R′)-,-N(R′)C(O)N(R′)-,-N(R′)C(O)-,-N(R′)C(O)O-,-OC(O)N(R′)-,-S(O)-,-S(O)$_2$-,-S(O)$_2$N(R′)-,-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-,-C(O)S-,-OC(O)-和-C(O)O-,其中:

[0502] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R,或:

[0503] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0504] -Cy-是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环;和

[0505] 每个R独立地为氢,或者选自C$_1$-C$_6$脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[0506] 在一些实施例中,脂质包含R^{LD}基团,其中R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{40}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团:C$_1$-C$_6$亚烷基、C$_1$-C$_6$亚烯基、-c≡c-、C$_1$-C$_6$杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-,-Cy-,-O-,-S-,-S-S-,-N(R′)-,-C(O)-,-C(S)-,-C(NR′)-,-C(O)N(R′)-,-N(R′)C(O)N(R′)-,-N(R′)C(O)-,-N(R′)C(O)O-,-OC(O)N(R′)-,-S(O)-,-S(O)$_2$-,-S(O)$_2$N(R′)-,-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-,-C(O)S-,-OC(O)-和-C(O)O-,其中:

[0507] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R,或:

[0508] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0509] -Cy-是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环;和

[0510] 每个R独立地为氢,或者选自C$_1$-C$_6$脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[0511] 在一些实施例中,R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{80}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团:C$_1$-C$_6$亚烷基、C$_1$-C$_6$亚烯基、-c≡c-、C$_1$-C$_6$杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中,R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{60}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团:C$_1$-C$_6$亚烷基、C$_1$-C$_6$亚烯基、-c≡c-、C$_1$-C$_6$杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中,R^{LD}为由碳原子和氢原子组成的烃基。

[0512] 在一些实施例中,R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{60}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团:C$_1$-C$_6$亚烷基、C$_1$-C$_6$亚烯基、-c≡c-、C$_1$-C$_6$杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中,R^{LD}为任选地被取代的C$_{10}$-C$_{60}$饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选

地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中，R^{LD}为由碳原子和氢原子组成的烃基。

[0513] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-和-Cy-。在一些实施例中，R^{LD}为由碳原子和氢原子组成的烃基。

[0514] R^{LD}的脂肪族基团可为各种合适的长度。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{80}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{75}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{70}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{65}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{60}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{50}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{40}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{35}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{30}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{25}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{24}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{23}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{21}。在一些实施例中，它是C_{12}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{13}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{14}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{15}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{16}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{17}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{18}-C_{22}。在一些实施例中，它是C_{10}-C_{20}。在一些实施例中，该范围的较低端是C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}或C_{18}。在一些实施例中，该范围的较高端是C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{55}或C_{60}。在一些实施例中，它是C_{10}。在一些实施例中，它是C_{11}。在一些实施例中，它是C_{12}。在一些实施例中，它是C_{13}。在一些实施例中，它是C_{14}。在一些实施例中，它是C_{15}。在一些实施例中，它是C_{16}。在一些实施例中，它是C_{17}。在一些实施例中，它是C_{18}。在一些实施例中，它是C_{19}。在一些实施例中，它是C_{20}。在一些实施例中，它是C_{21}。在一些实施例中，它是C_{22}。在一些实施例中，它是C_{23}。在一些实施例中，它是C_{24}。在一些实施例中，它是C_{25}。在一些实施例中，它是C_{30}。在一些实施例中，它是C_{35}。在一些实施例中，它是C_{40}。在一些实施例中，它是C_{45}。在一些实施例中，它是C_{50}。在一些实施例中，它是C_{55}。在一些实施例中，它是C_{60}。

[0515] 在一些实施例中，脂质包含不超过一个R^{LD}基团。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个R^{LD}基团。

[0516] 在一些实施例中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合为包含R^{LD}基团的部分。在一些实施例中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合为包含不超过一个R^{LD}基团的部分。在一些实施例中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合为R^{LD}基团。在一些实施例中，脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合为包含两个或更多个R^{LD}基团的部分。

[0517] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0518] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0519] 在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，

脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。

[0520] 在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0521] 在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0522] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0523] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0524] 在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。

[0525] 在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0526] 在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0527] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0528] 在一些实施例中，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0529] 在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-2}脂肪族基团取代。在一些实施例中，R^{LD}为C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。在一些实施例中，脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个甲基取代。

[0530] 在一些实施例中，R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一

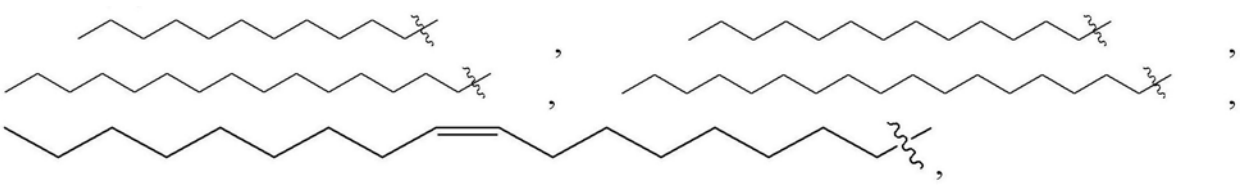
些实施例中，脂质包含未被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[0531] 在一些实施例中，脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

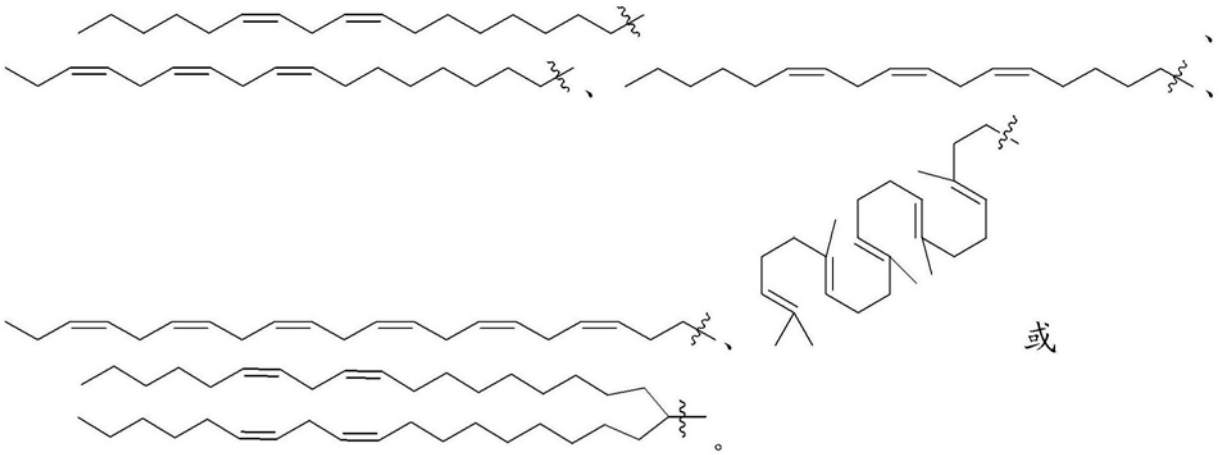
[0532] 在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{10}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{10}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{11}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{11}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{12}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{12}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{13}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{13}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{14}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{14}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{15}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{15}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{16}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{16}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{17}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{17}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{18}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{18}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{19}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{19}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{20}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{20}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{21}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{21}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{22}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{22}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{23}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{23}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{24}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{24}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{25}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{25}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{26}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{26}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{27}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{27}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{28}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{28}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{29}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{29}部分不饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{30}饱和线性脂肪族链。在一些实施例中，R^{LD}为或包含C_{30}部分不饱和线性脂肪族链。

[0533] 在一些实施例中，脂质具有R^{LD}-OH的结构。在一些实施例中，脂质具有R^{LD}-C(O)OH的结构。在一些实施例中，R^{LD}为

[0534]

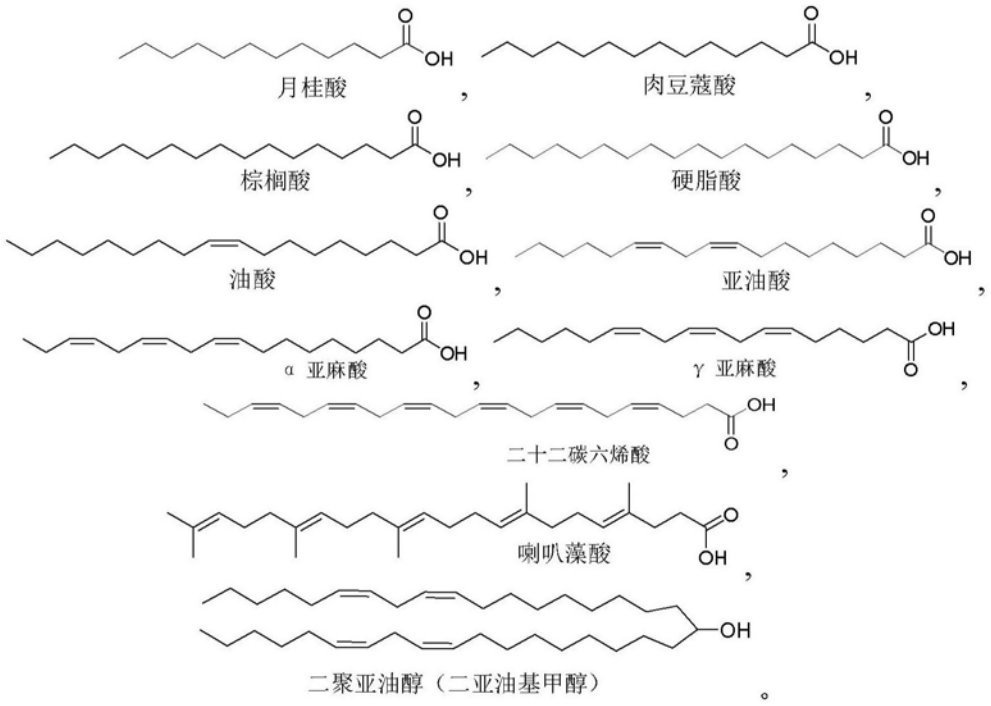


[0535]



[0536] 包含此类R^D基团的示例性寡核苷酸例如在表4A中示出。在一些实施例中，脂质是月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基。在一些实施例中，脂质具有以下结构：

[0537]



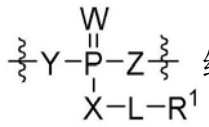
[0538] 包含与这些脂质缀合的示例性寡核苷酸在例如表4中示出。

[0539] 在一些实施例中，脂质是以下任一种、包含以下任一种或由以下任一种组成：至少部分疏水的分子或两亲分子、磷脂、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、脂溶性维生素、固醇、脂肪和蜡。在一些实施例中，脂质是以下任一种：脂肪酸、甘油脂、甘油磷脂、鞘脂、固醇脂质、异戊烯醇脂质、糖脂、聚酮化合物及其它分子。

[0540] 在一些实施例中，脂质任选地通过接头部分与生物活性剂缀合。本领域普通技术人员将了解，各种技术可用于将脂质与根据本公开内容的生物活性剂缀合。例如，对于包含羧基的脂质，此类脂质可通过羧基缀合。

[0541] 脂质可任选地通过接头与寡核苷酸缀合。根据本公开内容，可利用本领域中的各类接头。在一些实施例中，接头包含磷酸基，其可例如通过与寡核苷酸合成中采用的那些相

似的化学用于缀合脂质。在一些实施例中，接头包含酰胺、酯或醚基团。

[0542] 在一些实施例中，接头具有-L^{LD}-的结构。在一些实施例中，L^{LD}是具有  结构的T^{LD}，其中每个变量独立地如所定义且描述的。在一些实施例中，T^{LD}具有式I的结构。在一些实施例中，T^{LD}与寡核苷酸链的5'-O-形成硫代磷酸酯键合(-OP(O)(S^-)O-)。在一些实施例中，T^{LD}与寡核苷酸链的5'-O-形成Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，T^{LD}与寡核苷酸链的5'-O-形成Rp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，T^{LD}与寡核苷酸链的5'-O-形成磷酸酯键合(-OP(O)(O^-)O-)。在一些实施例中，T^{LD}与寡核苷酸链的5'-O-形成二硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，L^{LD}为-L-T^{LD}-。在一些实施例中，Y连接-L-并且-Z-是共价键，使得P直接连接至寡核苷酸链的羟基。在一些实施例中，P连接至5'末端羟基(5'-O-)，以形成磷酸基(天然磷酸酯键合)或硫代磷酸酯基团(硫代磷酸酯键合)。在一些实施例中，硫代磷酸酯键合是手性控制的并且可为Rp或Sp。除非另有说明，否则接头中的手性中心(例如T^{LD}中的P)可为立体无规的或手性控制的，并且它们不被视为主链手性中心的部分，例如，用于确定组合物是否是手性控制的。在一些实施例中，L^{LD}为-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。在一些实施例中，L^{LD}为-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

[0543] 在一些实施例中，接头具有-L-的结构。在一些实施例中，在与寡核苷酸缀合后，脂质形成具有-L-R^{LD}结构的部分，其中L和R^{LD}各自独立地如本文定义且描述的。

[0544] 在一些实施例中，-L-包含二价脂肪族链。在一些实施例中，-L-包含磷酸基。在一些实施例中，-L-包含硫代磷酸酯基团。在一些实施例中，-L-具有-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-的结构。在一些实施例中，-L-具有-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(O^-)-的结构。

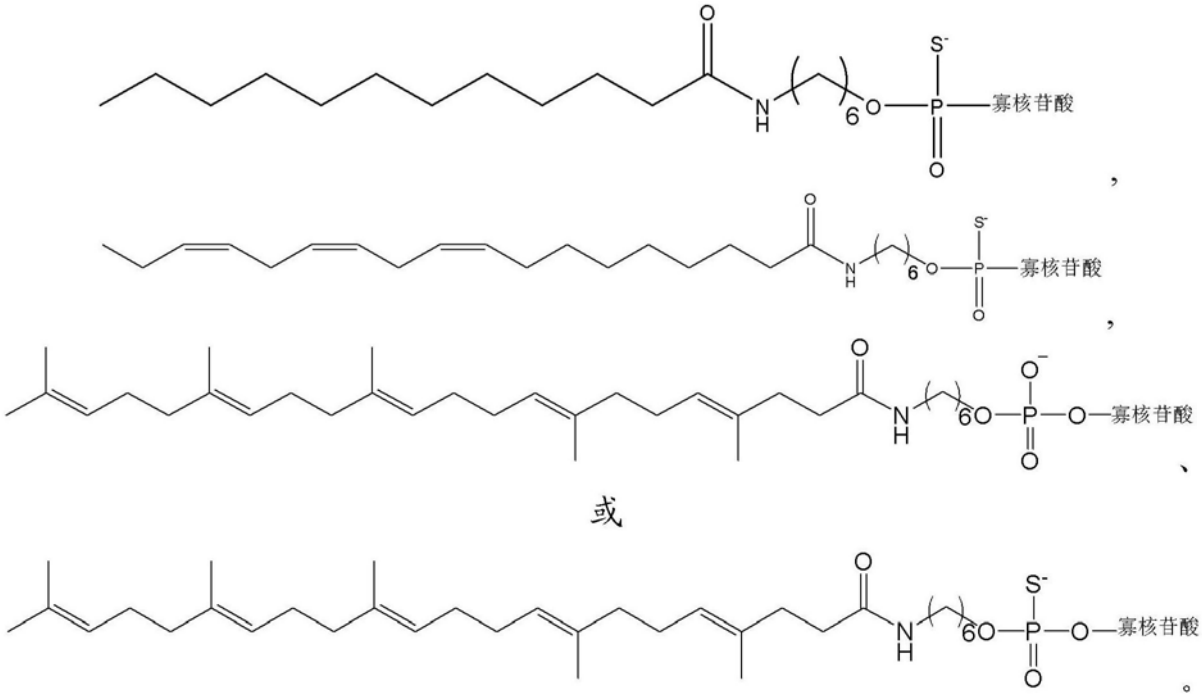
[0545] 脂质可任选地通过接头在各种合适的位置处与寡核苷酸缀合。在一些实施例中，脂质通过5'-OH基团缀合。在一些实施例中，脂质通过3'-OH基团缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个碱基缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个核苷酸间键合掺入。在一些实施例中，寡核苷酸可含有多个缀合的脂质，其通过其5'-OH、3'-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键合独立地缀合。

[0546] 在一些实施例中，接头是连接组合物的两个部分的部分；作为非限制性例子，接头将活性化合物物理连接至脂质。合适接头的非限制性例子包括：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[0547] 在一些实施例中，脂质任选通过接头部分与活性化合物缀合。本领域普通技术人员将了解，各种技术可用于将脂质与根据本公开内容的活性化合物缀合。例如，对于包含羧基的脂质，此类脂质可通过羧基缀合。在一些实施例中，脂质通过具有-L-结构的接头缀合，其中L如式I中所定义且描述的。在一些实施例中，L包含磷酸二酯或经修饰的磷酸二酯部分。在一些实施例中，通过脂质缀合形成的化合物具有(R^{LD}-L-)$_x$-(活性化合物)的结构，其中x为1或大于1的整数，并且R^{LD}和L各自独立地如本文定义且描述的。在一些实施例中，x为1。在一些实施例中，x大于1。在一些实施例中，x为1-50。在一些实施例中，活性化合物是寡

核苷酸。例如，在一些实施例中，缀合物具有下述结构：

[0548]

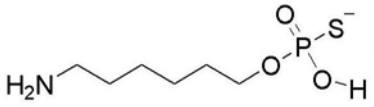


或

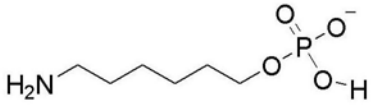
[0549] 在一些实施例中，接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。接头的其它非限制性例子在本文中描述，或在图7中详述。在一些实施例中，接头具有-L^{LD}-的结构。在一些实施例中，接头具有-L-的结构。在一些实施例中，接头包含式I的键合。在一些实施例中，接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-L^I，其中L^1具有如本文所述的式I的结构。在一些实施例中，接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(SR^1)-O-。在一些实施例中，R^1为-H，并且接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(SH)-O-，在一些条件例如某些pH下，-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(S^-)-O-。在一些实施例中，接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SR^1)-O-。在一些实施例中，R^1为-H，并且接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SH)-O-，在一些条件例如某些pH下，-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=O)(S^-)-O-。在一些实施例中，接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(OR^1)-O-，其中R^1为-CH_2CH_2CN。在一些实施例中，接头是-C(O)NH-$(CH_2)_6$-O-P(=S)(SR^1)-O-，其中R^1为-CH_2CH_2CN。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸与接头偶联，并且形成H-接头-寡核苷酸的结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸与脂质缀合，并且形成脂质-接头-寡核苷酸的结构，例如R^{LD}-L^{LD}-寡核苷酸。在一些实施例中，接头的-O-末端与寡核苷酸连接。在一些实施例中，接头的-O-末端与5'末端寡核苷酸连接(-O-是5'-OH中的氧)。

[0550] 在一些实施例中，接头包含PO(磷酸二酯键合)、PS(硫代磷酸酯键合)或PS2(二硫代磷酸酯键合)。包括PS接头的非限制性例子显示于下文。在一些实施例中，接头是-O-P(O)(OH)-O-[磷酸二酯]、-O-P(O)(SH)-O-[硫代磷酸酯]或-O-P(S)(SH))-O-[二硫代磷酸酯]。在一些实施例中，接头包含C6氨基部分(-NH-$(CH_2)_6$-)，其在下文示出。在一些实施例中，接头包含与PO、PS或PS2结合的C6氨基。在一些实施例中，接头是与PO、PS或PS2结合的C6氨基。

在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(OH)-与寡核苷酸链连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(OH)-与寡核苷酸链的5'-O-连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(OH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(OH)-与寡核苷酸链的3'-O-连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(SH)-与寡核苷酸链连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(SH)-与寡核苷酸链的5'-O-连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(O)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(O)(SH)-与寡核苷酸链的3'-O-连接。在一些实施例中，接头例如L^{L}D或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(S)(SH)-与寡核苷酸链连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(S)(SH)-与寡核苷酸链的5'-O-连接。在一些实施例中，接头例如L^{LD}或L为-C(O)-NH--$(CH_2)_6$-P(S)(SH)-，其中-C(O)-与脂质部分连接，并且-P(S)(SH)-与寡核苷酸链的3'-O-连接。如本领域普通技术人员了解的，在某些pH下，-P(O)(OH)-、-P(O)(SH)-、-P(S)(SH)-可分别作为-P(O)(O^-)-、-P(O)(S^-)-、-P(S)(S^-)-存在。在一些实施例中，脂质部分是R^{LD}。



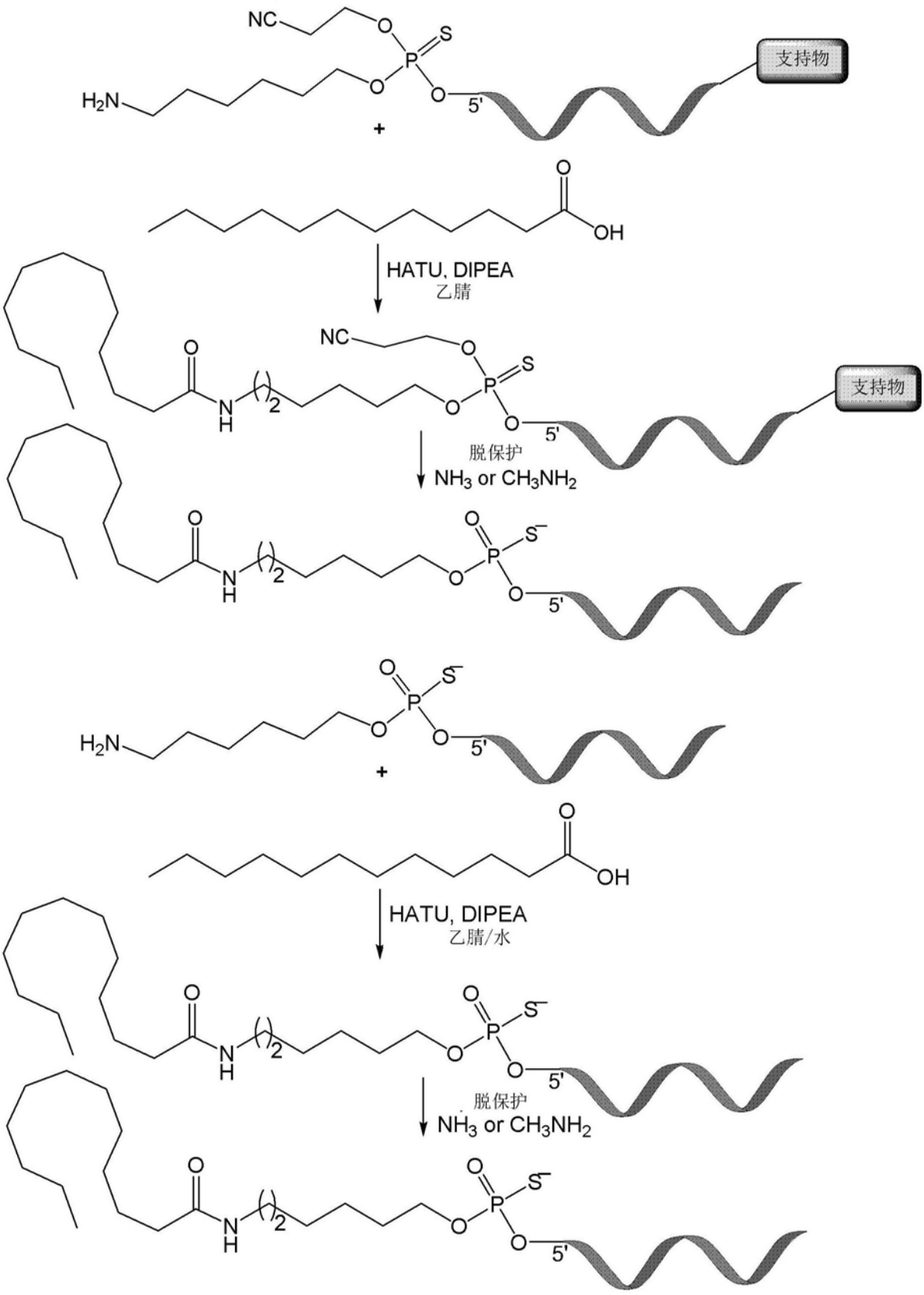
[0551]





[0552] 根据本公开内容，各种化学和接头可用于缀合。例如，脂质、靶向组分等可通过接头使用如下所述的化学在固相或溶解相上与寡核苷酸缀合，以制备某些提供的寡核苷酸，例如表4中所述的那些(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)：

[0553]



[0554] 使用接头将脂质缀合至生物活性剂(例如,寡核苷酸)的方案的非限制性例子在例如实例中描述。

[0555] 在一些实施例中,脂质不与生物活性剂缀合。

[0556] 生物活性剂：

[0557] 根据本公开内容，各种生物活性剂可有效地递送到其靶。在一些实施例中，生物活性剂选自：小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。在一些实施例中，核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。

[0558] 在一些实施例中，生物活性剂是小分子。在一些实施例中，生物活性剂选自生物制剂。在一些实施例中，生物活性剂是蛋白质。在一些实施例中，生物活性剂是抗体。在一些实施例中，生物活性剂是肽。

[0559] 在一些实施例中，生物活性剂是寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了包含寡核苷酸和脂质的组合物。除了其它以外，此类组合物在将寡核苷酸递送到其靶位置，在一些实施例中，将寡核苷酸递送到在靶位置处的细胞内方面令人惊讶地有效。在一些实施例中，所提供的技术在将寡核苷酸递送到肌细胞、组织等方面令人惊讶地有效。如本领域普通技术人员将了解的，具有各种序列、功能等的寡核苷酸可包括在所提供的技术中，并且根据本公开内容，可高效地且有效地将其递送到靶位置，包括进入细胞内。

[0560] 在一些实施例中，所提供的技术可用于有效地改善寡核苷酸对受试者(例如哺乳动物或人受试者等)中的靶位置的递送。在一些实施例中，所提供的技术提供了将寡核苷酸高效地和/或有效地递送到受试者的细胞内(即，到细胞内位置，例如细胞质、核等)的令人惊讶的成就。

[0561] 在一些实施例中，所提供的技术允许或促进将有效量和/或所需量的寡核苷酸对其靶位置的递送，使得例如，在一些实施例中，在靶位置处实现了与不存在脂质的情况下施用寡核苷酸时观察到的相比可比较或更高水平的寡核苷酸，即使伴随脂质可施用比不伴随脂质更低量的寡核苷酸。在一些实施例中，相对于适当的对照(例如，当不存在脂质的情况下可比较地施用寡核苷酸时观察到的水平)，所提供的技术允许或促进改善的分布(即，与在非靶位置处相比，在靶位置处寡核苷酸的相对水平增加)。在一些实施例中，所提供的技术致使否则已视为不适合于治疗用途的寡核苷酸成功用于治疗各种疾病、病症和/或状况。

[0562] 在一些实施例中，所提供的技术在将寡核苷酸递送到特定类型的细胞和组织方面特别有效，所述细胞和组织包括但不限于在肝外(例如，肝外)的细胞和组织，包括但不限于肌细胞和组织。在一些实施例中，本公开内容提供了在将寡核苷酸递送到例如腓肠肌、心脏、四头肌、三头肌和/或横膈膜等的肌细胞和组织方面令人惊讶地有效的技术。在一些实施例中，所提供的技术将寡核苷酸有效地递送到受试者的腓肠肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将寡核苷酸有效地递送到受试者的心肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将寡核苷酸有效地递送到受试者的四头肌细胞内。在一些实施例中，所提供的技术将寡核苷酸有效地递送到受试者的横膈膜的细胞内。

[0563] 在一些实施例中，所提供的组合物是包含一种或多种脂质和多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[0564] 1)共同的碱基序列；

[0565] 2)共同的主链键合模式；和

[0566] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0567] 其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地且任选与脂质缀合。

[0568] 在一些实施例中，所提供的组合物是包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[0569] 1)共同的碱基序列；

[0570] 2)共同的主链键合模式；和

[0571] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0572] 其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地与一种或多种脂质缀合。

[0573] 在一些实施例中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质和多种寡核苷酸，所述多种寡核苷酸共享：

[0574] 1)共同的碱基序列；

[0575] 2)共同的主链键合模式；和

[0576] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0577] 其中：

[0578] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，并且组合物中多种寡核苷酸的水平是预先确定的；

[0579] 所述多种中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与一种或多种脂质缀合；和

[0580] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与靶组分缀合。

[0581] 在一些实施例中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，其包含共享以下的多种寡核苷酸：

[0582] 1)共同的碱基序列；

[0583] 2)共同的主链键合模式；和

[0584] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0585] 其中：

[0586] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，并且组合物中多种寡核苷酸的水平是预先确定的；

[0587] 所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地与一种或多种脂质缀合；和

[0588] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与靶组分缀合。

[0589] 在一些实施例中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质和多种寡核苷酸，所述多种寡核苷酸共享：

[0590] 1)共同的碱基序列；

[0591] 2)共同的主链键合模式；和

[0592] 3)共同的主链磷修饰模式；

[0593] 其中：

[0594] 所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，并且组合物中多种寡核苷酸的水平是预先确定的；

[0595] 所述多种中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与一种或多种脂质缀合；和

[0596] 所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且独立地与靶组分缀合。

[0597] 在一些实施例中，共同的碱基序列与以下的转录物杂交：肌营养不良蛋白、肌肉生

长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中,核酸或寡核苷酸或其它生物活性剂能够降低以下任一种的突变体形式的水平和/或活性:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中,核酸或寡核苷酸或其它生物活性剂能够增加以下任一种的野生型和/或功能形式的水平和/或活性:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

[0598] 在一些实施例中,在一个或多个手性核苷酸间键合处的立体化学是相同的(手性控制的)。在一些实施例中,两个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,三个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,四个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,五个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,六个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,七个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,八个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,九个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,十个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,11个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,12个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,13个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,14个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,15个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,16个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,17个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,18个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,19个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,20个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,21个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,22个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,23个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,24个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,25个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,26个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,27个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,28个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,29个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,30个或更多个手性核苷酸间键合是手性控制的。在一些实施例中,每个手性核苷酸间键合是手性控制的,并且寡核苷酸共享共同的主链手性中心模式。

[0599] 在一些实施例中,并非所有手性核苷酸间键合都是手性控制的,并且手性控制的寡核苷酸组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,所有手性核苷酸间键合是手性控制的,并且手性控制的寡核苷酸组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。

[0600] 在一些实施例中,手性核苷间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中,硫代磷酸酯可以Rp或Sp构象存在。本文描述了可为手性的各种其它核苷酸间键合。

[0601] 在一些实施例中，寡核苷酸是专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425中描述的寡核苷酸，其中每个的寡核苷酸和寡核苷酸组合物以引用的方式并入本文。

[0602] 在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸序列包含本文所述的任何寡核苷酸的序列或由其组成。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸序列包含表4A中列出的任何寡核苷酸的序列或由其组成。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸是剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸是剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51的跳读。在一些实施例中，生物活性剂包含以下或由以下组成或是以下：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51、45、53或44的跳读的寡核苷酸序列或者由其组成。在一些实施例中，寡核苷酸组合物中的寡核苷酸序列包含以下的序列或由以下的序列组成：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2531、WV-2533、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。

[0603] 在一些实施例中，寡核苷酸的结构元件包括以下任何一种或多种：碱基序列(包括长度)、对糖和碱基部分的化学修饰模式、主链键合的模式(例如天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式)、主链手性中心的模式(例如手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式)、以及主链磷修饰的模式(例如，核苷酸间磷原子上的修饰模式，例如式I的$-S^-$和$-L-R^1$)。在一些实施例中，结构元件包括脂质部分和/或靶向组分，例如，作为与糖、碱基和/或核苷酸间键合连接的部分。在一些实施例中，结构元件是碱基序列。在一些实施例中，结构元件是化学修饰的模式。在一些实施例中，结构元件是糖修饰的模式。在一些实施例中，结构元件是核碱基修饰。在一些实施例中，结构元件是脂质部分的模式。在一些实施例中，结构元件是靶向组分的模式。在一些实施例中，结构元件是连接生物活性剂(例如所提供的寡核苷酸)和脂质部分和/或靶向组分的接头。在一些实施例中，结构元件是主链键合的模式。在一些实施例中，结构元件是主链手性中心的模式。在一些实施例中，结构元件是主链磷修饰的模式。在一些实施例中，本文列出的任何寡核苷酸的任何结构元件的寡核苷酸或寡核苷酸组合物可与本文所述的任何组合物和/或方法组合使用，包括但不限于与本文所述的任何脂质、本文所述的任何另外组分、或者本文所述的任何其它组合物(或其组分)或方法的任何组合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的结构元件包含本文描述的任何寡核苷酸的一种或多种结构元件或者由其组成。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的结构元件包含表4A中列出的任何寡核苷酸的一种或多种结构元件或者由其组成。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物中提供的寡核苷酸是剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物中提供的寡核苷酸能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物中提供的寡核苷酸是

剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物中提供的寡核苷酸能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51的跳读。在一些实施例中，生物活性剂包含所提供的寡核苷酸或由所提供的寡核苷酸组成或是所提供的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸的结构元件包含寡核苷酸的一种或多种结构元件或者由其组成，所述寡核苷酸能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51、45、53或44的跳读。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的一种或多种结构元件包含以下的一种或多种结构元件或由其组成：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2531、WV-2533、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。例如，在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的碱基序列或由其组成的碱基序列；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的化学修饰模式或由其组成的化学修饰模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的糖修饰模式或由其组成的糖修饰模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的核碱基修饰或由其组成的核碱基修饰；在一些实施例中，结构元件是包含WV-3546的脂质部分模式或由其组成的脂质部分模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-3548的靶向组分模式或由其组成的靶向组分模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-3548的接头或由其组成的接头；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的主链键合模式或由其组成的主链键合模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的主链手性中心模式或由其组成的主链手性中心模式；在一些实施例中，结构元件是包含WV-887的主链磷修饰的模式或由其组成的主链磷修饰的模式。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2444的一种或多种结构元件。

[0604] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2445的一种或多种结构元件。

[0605] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2526的一种或多种结构元件。

[0606] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2527的一种或多种结构元件。

[0607] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2528的一种或多种结构元件。

[0608] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2530的一种或多种结构元件。

[0609] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2531的一种或多种结构元件。

[0610] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2578的一种或多种结构元件。

[0611] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2580的一种或多种结构元件。

[0612] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核

苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2587的一种或多种结构元件。

[0613] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3047的一种或多种结构元件。

[0614] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3152的一种或多种结构元件。

[0615] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3472的一种或多种结构元件。

[0616] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3473的一种或多种结构元件。

[0617] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3507的一种或多种结构元件。

[0618] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3508的一种或多种结构元件。

[0619] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3509的一种或多种结构元件。

[0620] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3510的一种或多种结构元件。

[0621] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3511的一种或多种结构元件。

[0622] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3512的一种或多种结构元件。

[0623] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3513的一种或多种结构元件。

[0624] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3514的一种或多种结构元件。

[0625] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3515的一种或多种结构元件。

[0626] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3545的一种或多种结构元件。

[0627] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3546的一种或多种结构元件。

[0628] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2444的一种或多种结构元件组成。

[0629] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2445的一种或多种结构元件组成。

[0630] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2526的一种或多种结构元件组成。

[0631] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2527的一种或多种结构元件组成。

[0632] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2528的一种或多种结构元件组成。

[0633] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2530的一种或多种结构元件组成。

[0634] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2531的一种或多种结构元件组成。

[0635] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2578的一种或多种结构元件组成。

[0636] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2580的一种或多种结构元件组成。

[0637] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-2587的一种或多种结构元件组成。

[0638] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3047的一种或多种结构元件组成。

[0639] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3152的一种或多种结构元件组成。

[0640] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3472的一种或多种结构元件组成。

[0641] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3473的一种或多种结构元件组成。

[0642] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3507的一种或多种结构元件组成。

[0643] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3508的一种或多种结构元件组成。

[0644] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3509的一种或多种结构元件组成。

[0645] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3510的一种或多种结构元件组成。

[0646] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3511的一种或多种结构元件组成。

[0647] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3512的一种或多种结构元件组成。

[0648] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3513的一种或多种结构元件组成。

[0649] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3514的一种或多种结构元件组成。

[0650] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3515的一种或多种结构元件组成。

[0651] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核

苷酸的一种或多种结构元件由WV-3545的一种或多种结构元件组成。

[0652] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件由WV-3546的一种或多种结构元件组成。

[0653] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2444的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0654] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2445的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0655] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2526的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0656] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2527的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0657] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2528的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0658] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2530的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0659] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2531的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0660] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2578的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0661] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2580的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0662] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-2587的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0663] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3047的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0664] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3152的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0665] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3472的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0666] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3473的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0667] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3507的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0668] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3508的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0669] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3509的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0670] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3510的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0671] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3511的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0672] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3512的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0673] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3513的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0674] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3514的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0675] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的一种或多种结构元件包含WV-3515的一种或多种结构元件或者由其组成，其中所述组合物还包含脂质。

[0676] 在一些实施例中，本公开内容提供了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的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-887的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-892的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-

896的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-1714的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2444的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2445的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2526的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2527的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2528的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2530的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2531的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2578的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2580的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-2587的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3047的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3152的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3472的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3473的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3507的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3508的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3509的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3510的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3511的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3512的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3513的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3514的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3515的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3545的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了WV-3546的手性控制的寡核苷酸组合物。如本领域技术人员容易理解的，此类手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的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。

[0677] 在一些实施例中，脂质是脂肪酸。在一些实施例中，寡核苷酸与脂肪酸缀合。在一些实施例中，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个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含10个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含11个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含12个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含13个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含14个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含15个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含16个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含17个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含18个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含19个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含20个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含21个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含22个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含23个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含24个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含25个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含26个或更多个

碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含27个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含28个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含29个或更多个碳原子。在一些实施例中，脂肪酸包含30个或更多个碳原子。

[0678] 在一些实施例中，脂质是硬脂酸或喇叭藻酸。在一些实施例中，脂质是硬脂酸。在一些实施例中，脂质是喇叭藻酸。

[0679] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过25个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过30个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过35个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过40个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过45个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过50个碱基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸长不超过55个碱基。在一些实施例中，寡核苷酸长不超过60个碱基。

[0680] 在一些实施例中，寡核苷酸包含一个或多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸，所提供的组合物是此类寡核苷酸的立体无规组合物，其中每个手性核苷酸间键合的立体化学是不受控制的。在一些实施例中，无需专门努力，例如通过手性助剂等，通过寡核苷酸合成制备立体无规组合物，以控制每个手性核苷酸间键合的立体化学。在一些实施例中，对于包含一个或多个手性核苷酸间键合的寡核苷酸，所提供的组合物是此类寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物，其中至少一个手性核苷酸间键合的立体化学是受控制的。在一些实施例中，独立地控制每个手性核苷酸间键合的立体化学，并且所提供的组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，一个或多个手性核苷酸间键合的立体化学是受控制的(手性控制的核苷酸间键合)，而一个或多个手性核苷酸间键合的立体化学是不受控制的(立体无规/非手性控制的核苷酸间键合)，并且所提供的组合物是部分手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物可通过寡核苷酸合成来制备，所述寡核苷酸合成包括使用例如专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425中描述的技术立体选择性地形成一个或多个或所有手性核苷酸间键合，所述专利各自的技术都以引用的方式并入本文。在一些实施例中，所提供的组合物包含专利申请公开US20120316224、US20140194610、US20150211006和WO2015107425中描述的手性控制的寡核苷酸组合物，其各自以引用的方式并入本文的手性控制的寡核苷酸组合物和脂质。在一些实施例中，脂质与包含立体化学控制的核苷酸间键合的寡核苷酸缀合。

[0681] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列，并且包含一个或多个经修饰的糖部分，一个或多个天然磷酸酯键合或其组合。在一些实施例中，本公开内容提供了脂质以及包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列，包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合，并且包含一个或多个经修饰的糖部分、一个或多个天然磷酸酯键合或其组合。在一些实施例中，第一多种的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构。在一些实施例中，每个翼区独立地包含一个或多个天然磷酸酯键合和任选的一个或多个经修饰的核苷酸间键合，并且核心包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和任选的一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区独立地包含一个或多个天然磷酸酯键合和一个或多个经修饰的核苷酸间键合，并且核心包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合并且不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含经修饰的糖部分。在一些实施例中，经

修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有本公开内容中描述的式I的结构。在一些实施例中，经修饰的糖部分是2'-修饰的。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1。在一些实施例中，2'-修饰是2'-R^1。

[0682] 在一些实施例中，翼区包含至少3个2'-F修饰。在一些实施例中，翼区包含至少4个2'-F修饰。在一些实施例中，翼区包含至少5个2'-F修饰。在一些实施例中，翼区包含至少6个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含以下的任何两种或更多种：2'-F修饰、2'-OMe修饰或2'-OH。在一些实施例中，核心包含至少1个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少3个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少4个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少1个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含至少3个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含至少4个2'-F修饰。在一些实施例中，核心包含至少1个2'-F修饰和至少1个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少1个2'-F修饰和至少2个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-F修饰和至少1个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心包含至少2个2'-F修饰和至少2个2'-OMe修饰。在一些实施例中，核心和/或翼区中的2'-F修饰为连续的或不连续的。在一些实施例中，核心和/或翼区中的2'-OMe修饰为连续的或不连续的。在一些实施例中，核心和/或翼区中的2'-OH为连续的或不连续的。

[0683] 在一些实施例中，每个翼区包含至少一个手性核苷酸间键合和至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区包含至少一个经修饰的糖部分。在一些实施例中，每个翼区糖部分是经修饰的。在一些实施例中，通过核心区域中不存在的修饰来修饰翼区糖部分。在一些实施例中，翼区区域仅在其一个或两个末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的5'末端，并且翼区仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的5'末端，并且翼区仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的5'末端，并且翼区仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的3'末端，并且翼区仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的3'末端，并且翼区仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区位于核心的3'末端，并且翼区仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。

[0684] 在一些实施例中，翼区包含至少4个硫代磷酸酯。在一些实施例中，翼区包含至少5个硫代磷酸酯。在一些实施例中，翼区包含至少6个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少2个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少3个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少4个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少5个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少6个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少2个磷酸二酯。在一些实施例中，核心包含至少3个磷酸二酯。在一些实施例中，核心包含至少4个磷酸二酯。在一些实施例中，核心包含至少5个磷酸二酯。在一些实施例中，核心包含至少6个磷酸二酯。在一

些实施例中，核心包含至少1个磷酸二酯和至少1个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少1个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少2个磷酸二酯和至少1个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少2个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少2个磷酸二酯和至少3个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少3个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心包含至少3个磷酸二酯和至少3个硫代磷酸酯。在一些实施例中，核心和/或一个或两个翼区中的磷酸二酯是任选连续的或不连续的。在一些实施例中，此类提供的组合物具有较低的毒性。在一些实施例中，所提供的组合物具有较低的补体激活。

[0685] 在一些实施例中，共同的碱基序列与以下的转录物杂交：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中，核酸或寡核苷酸或其它生物活性剂能够降低以下任一种的突变体形式的水平和/或活性：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中，核酸或寡核苷酸或其它生物活性剂能够增加以下任一种的野生型和/或功能形式的水平和/或活性：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

[0686] 在一些实施例中，所提供的组合物是包含脂质的手性控制的寡核苷酸组合物，所述脂质任选与寡核苷酸缀合。在一些实施例中，包含第一多种寡核苷酸的所提供的寡核苷酸组合物是手性控制的，并且第一多种的寡核苷酸包含一个或多个糖部分、一个或多个天然磷酸酯键合和一个或多个手性核苷酸间键合的2'-修饰的组合。在一些实施例中，包含第一多种寡核苷酸的所提供的寡核苷酸组合物是手性控制的，并且第一多种的寡核苷酸包含一个或多个糖部分、一个或多个天然磷酸酯键合、一个或多个手性核苷酸间键合的2'-修饰的组合，其中5'末端和/或3'末端核苷酸间键合是手性的。在一些实施例中，5'末端和3'末端核苷酸间键合两者均为手性的。在一些实施例中，5'末端和3'末端核苷酸间键合两者均为手性和Sp。在一些实施例中，包含第一多种寡核苷酸的所提供的寡核苷酸组合物是手性控制的，并且第一多种的寡核苷酸包含一个或多个糖部分、一个或多个天然磷酸酯键合、一个或多个手性核苷酸间键合的2'-修饰的组合，以及(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m的立体化学模式，其中m＞2。在一些实施例中，手性核苷酸间键合具有式I的结构。在一些实施例中，手性核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，手性核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，第一多种的寡核苷酸任选地且独立地与脂质缀合。

[0687] 在一些实施例中，所提供的技术中所提供的寡核苷酸包含翼区区域和核心区域。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构，其中所述核心区域包含不在翼区区域中的一个或多个糖部分和/或核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构，其中所述核心区域包含不在翼区区域中的一个或多个糖部分和核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构，其中所述

核心区域包含不在翼区区域中的一个或多个糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构，其中所述核心区域包含不在翼区区域中的一个或多个核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心区域中的每个糖部分是经修饰的。示例性糖修饰是本领域众所周知的，包括但不限于本公开内容中描述的那些。在一些实施例中，每个翼区区域不包含经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心区域包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心核苷后的每个核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心核苷后的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0688] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是包含交替嵌段的交替聚体。在一些实施例中，嵌段聚体或交替聚体可通过化学修饰(包括存在或不存在)来限定，例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键合修饰、立体化学等。

[0689] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括包含不同核苷酸间键合的嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括包含经修饰的核苷酸间键合和天然磷酸酯键合的嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括包含不同经修饰的核苷酸间键合的嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括包含不同核苷酸间键合的交替嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段，其包含经修饰的核苷酸间键合和天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段，其包含不同的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有如本文所述的主链手性中心的模式。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的每个嵌段具有主链手性中心的相同模式。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有主链手性中心的不同模式。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有不同的长度和/或修饰。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有相同的长度和/或修饰。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有相同的长度。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合的嵌段具有相同的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含在5’末端处的第一嵌段(5’嵌段)和在3’末端处的第二嵌段(3’嵌段)，其各自独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸键合。在一些实施例中，5’嵌段和3’嵌段各自独立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段包含4个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段包含5个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段包含6个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段包含7个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，3’嵌段包含4个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，3’嵌段包含5个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，3’嵌段包含6个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，3’嵌段包含7个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段和3’嵌段各自独立地包含至少4个经修饰核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段和3’嵌段各自独立地包含至少5个经修饰核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段和3’嵌段各自独立地包含至少6个经修饰核苷酸间键合。在一些实施例中，5’嵌段和3’嵌段各自独立地包含至少7个经修饰核苷酸间键合。在一些实施例中，嵌段内经修饰的核苷酸间键合是连续的。在一些实施例中，5’嵌段的每个键合独立地是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例

中,5’嵌段的每个键合独立地是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中,5’嵌段的每个键合独立地是手性控制的。在一些实施例中,5’嵌段的每个键合为Sp。在一些实施例中,3’嵌段的每个键合独立地是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,3’嵌段的每个键合独立地是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中,3’嵌段的每个键合独立地是手性控制的。在一些实施例中,3’嵌段的每个键合为Sp。

[0690] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包括包含糖修饰的嵌段。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包括包含一个或多个2’-F修饰的一个或多个嵌段(2’-F嵌段)。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包括包含连续的2’-F修饰的嵌段。在一些实施例中,嵌段包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的2’-F修饰。在一些实施例中,嵌段包含4个或更多个2’-F修饰。在一些实施例中,嵌段包含5个或更多个2’-F修饰。在一些实施例中,嵌段包含6个或更多个2’-F修饰。在一些实施例中,嵌段包含7个或更多个2’-F修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包括包含一个或多个2’-OR^1修饰的一个或多个嵌段(2’-OR^1嵌段)。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含2’-F和2’-OR^1嵌段两者。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的2’-F和2’-OR^1嵌段。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含在5’末端处的第一2’-F嵌段和在3’末端处的第二2’-F嵌段,其各自独立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的2’-F修饰;在一些实施例中,其各自独立地包含4个或更多个2’-F修饰;在一些实施例中,其各自独立地包含5个或更多个2’-F修饰;在一些实施例中,其各自独立地包含6个或更多个2’-F修饰;在一些实施例中,其各自独立地包含7个或更多个2’-F修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含5’嵌段,其中所述5’嵌段的每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含3’嵌段,其中所述3’嵌段的每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施例中,此类提供的寡核苷酸包含一个或多个2’-OR^1嵌段、以及任选地在5’和3’2’-F嵌段之间一个或多个2’-F嵌段。在一些实施例中,此类提供的寡核苷酸包含一个或多个2’-OR^1嵌段、以及在5’和3’2’-F嵌段之间的一个或多个2’-F嵌段(例如,WV-3407、WV-3408等)。

[0691] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个2’-F修饰的糖部分,其3’-核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键合是手性控制的并且是Rp。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键合是手性控制的并且是Sp。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个2’-OR^1修饰的糖部分,其3’-核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。

[0692] 在一些实施例中,嵌段是立体化学嵌段。在一些实施例中,嵌段是Rp嵌段,其中该嵌段的每个核苷酸间键合为Rp。在一些实施例中,5’嵌段是Rp嵌段。在一些实施例中,3’嵌段是Rp嵌段。在一些实施例中,嵌段是Sp嵌段,其中该嵌段的每个核苷酸间键合为Sp。在一些实施例中,5’嵌段是Sp嵌段。在一些实施例中,3’嵌段是Sp嵌段。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含Rp和Sp嵌段两者。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个Rp嵌段,但不包含Sp嵌段。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个Sp嵌段,但不包含Pp嵌段。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个PO嵌段,其中天然磷酸酯键合中的每个核苷酸间键合。

[0693] 在一些实施例中,5’嵌段是Sp嵌段,其中每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施例中,5’嵌段是Sp嵌段,其中核苷酸间键合各自是经修饰的核苷酸间键合,并且每个糖部分包

含2'-F修饰。在一些实施例中,5'嵌段是Sp嵌段,其中核苷酸间键合各自是硫代磷酸酯键,并且每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施例中,5'嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施例中,5'嵌段包含5个或更多个核苷单元。在一些实施例中,5'嵌段包含6个或更多个核苷单元。在一些实施例中,5'嵌段包含7个或更多个核苷单元。在一些实施例中,3'嵌段是Sp嵌段,其中每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施例中,3'嵌段是Sp嵌段,其中核苷酸间键合各自是经修饰的核苷酸间键合,并且每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施例中,3'嵌段是Sp嵌段,其中核苷酸间键合各自是硫代磷酸酯键,并且每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施例中,3'嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施例中,3'嵌段包含5个或更多个核苷单元。在一些实施例中,3'嵌段包含6个或更多个核苷单元。在一些实施例中,3'嵌段包含7个或更多个核苷单元。

[0694] 在一些实施例中,区域或寡核苷酸中的一类核苷随后为特定类型的核苷酸间键合,例如天然磷酸酯键合、经修饰的核苷酸间键合、Rp手性核苷酸间键合、Sp手性核苷酸间键合等。在一些实施例中,A随后为Sp。在一些实施例中,A随后为Rp。在一些实施例中,A随后为天然磷酸酯键合(PO)。在一些实施例中,U随后为Sp。在一些实施例中,U随后为Rp。在一些实施例中,U随后为天然磷酸酯键合(PO)。在一些实施例中,C随后为Sp。在一些实施例中,C随后为Rp。在一些实施例中,C随后为天然磷酸酯键合(PO)。在一些实施例中,G随后为Sp。在一些实施例中,G随后为Rp。在一些实施例中,G随后为天然磷酸酯键合(PO)。在一些实施例中,C和U随后为Sp。在一些实施例中,C和U随后为Rp。在一些实施例中,C和U随后为天然磷酸酯键合(PO)。在一些实施例中,A和G随后为Sp。在一些实施例中,A和G随后为Rp。在一些实施例中,A和G随后为天然磷酸酯键合(PO)。

[0695] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其包含经修饰的糖部分和未经修饰的糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分包含2'-修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的2'-OMe修饰的糖部分和未经修饰的糖部分。例如,参见WV-1112、WV-1113等。

[0696] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其包含不同的经修饰的糖部分和/或未经修饰的糖部分。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其包含不同的经修饰的糖部分和未经修饰的糖部分。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其包含不同的经修饰的糖部分。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其包含不同的经修饰的糖部分,其中所述经修饰的糖部分包含不同的2'-修饰。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含交替的嵌段,其分别包含2'-OMe和2'-F。例如,参见WV-1712、WV1713、WV-1714等。

[0697] 在一些实施例中,区域或寡核苷酸中的一类核苷被修饰,任选用与另一类核苷相比不同的修饰。在一些实施例中,区域或寡核苷酸中的一类核苷用与另一类核苷相比不同的修饰进行修饰。例如,在一些实施例中,嘧啶核苷包含2'-F修饰,并且嘌呤核苷包含2'-OMe修饰。在一些其它实施例中,嘧啶核苷包含2'-OMe修饰,并且嘌呤核苷包含2'-F修饰。在一些实施例中,G和C具有一类糖修饰,并且A和U具有另一类糖修饰。在一些实施例中,G和C包含2'-OMe修饰,并且A和U包含2'-F修饰。在一些实施例中,G和C包含2'-F修饰,并且A和U包含2'-OMe修饰。

[0698] 在一些实施例中,未经修饰的糖部分随后的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键

合。在一些实施例中，未经修饰的糖部分之后的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，未经修饰的糖部分之后的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，未经修饰的糖部分之后的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，经修饰的糖部分随后的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，经修饰的糖部分随后的每个核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。

[0699] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包括重复(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m单元。在一些实施例中，重复单元是(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，重复单元是SpRp。在一些实施例中，重复单元是SpSpRp。在一些实施例中，重复单元是SpRpRp。在一些实施例中，重复单元是RpRpSp。在一些实施例中，重复单元是(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，重复单元是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，重复单元是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。

[0700] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m单元。在一些实施例中，单元是(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，单元是SpRp。在一些实施例中，单元是SpSpRp。在一些实施例中，单元是SpRpRp。在一些实施例中，单元是RpRpSp。在一些实施例中，单元是(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，单元是(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，单元是(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，单元是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，单元是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。

[0701] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Sp)-(全Rp)-(Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0702] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Sp)-(全Sp)-(Sp)。在一些实施例中，核心区的每个核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Sp)-(全Pp)-(Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0703] 在一些实施例中，本公开内容提供了具有低毒性的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，本公开内容提供了具有与白蛋白的改善结合的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，所提供的组合物具有低毒性以及与某些所需蛋白质的改善结合。在一些实施例中，所提供的组合物具有低毒性以及与某些所需蛋白质的改善结合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物同时提供了相同水平或极大增强的稳定性和/或活性，例如更好的靶切割模式、更好的靶切割效率、更好的靶特异性等。

[0704] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含脂质和第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多种寡核苷酸：

[0705] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；和

[0706] 2)包含一个或多个经修饰的糖部分和经修饰的核苷酸间键合；

[0707] 其中所述脂质任选与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0708] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：组合物中脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[0709] 在一些实施例中，参考条件是组合物中脂质的不存在。在一些实施例中，参考条件是组合物的不存在。在一些实施例中，参考条件是参考组合物的存在。在本公开内容中广泛描述了包含参考多种寡核苷酸的示例性参考组合物。在一些实施例中，与所提供的组合物中的第一多种的寡核苷酸相比，参考多种的寡核苷酸具有不同的结构元件(化学修饰、立体化学等)。在一些实施例中，参考组合物是具有相同化学修饰的寡核苷酸的立体无规制剂。在一些实施例中，参考组合物是立体异构体的混合物，而所提供的组合物是一种立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的碱基序列。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的化学修饰。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的糖修饰。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的碱基修饰。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的核苷酸间键合修饰。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸具有与所提供的组合物中第一多种的寡核苷酸相同的立体化学，但具有不同的化学修饰，例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键合修饰等。在一些实施例中，参考多种的寡核苷酸不同之处仅在于它们未与脂质缀合。

[0710] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物具有较低的毒性。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸寡核苷酸具有改善的安全性概况。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物提供了更好的蛋白质结合性质。

[0711] 示例性剪接系统是本领域广泛已知的。在一些实施例中，剪接系统是体内或体外系统，包括足以实现相关靶转录物剪接的组分。在一些实施例中，剪接系统是或包含剪接体(例如，其蛋白质和/或RNA组分)。在一些实施例中，剪接系统是或包含细胞器膜(例如核膜)和/或细胞器(例如核)。在一些实施例中，剪接系统是或包含细胞或其群体。在一些实施例中，剪接系统是或包含组织。在一些实施例中，剪接系统是或包含生物，例如动物，例如哺乳动物，例如小鼠、大鼠、猴子、人等。

[0712] 在一些实施例中，寡核苷酸与脂质的缀合可改善寡核苷酸性质，例如活性、毒性等。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸的活性。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸的稳定性。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸对靶位置的递送。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸进入细胞内的递送。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸进入受试者中的细胞内的递送。在一些实施例中，如通过本公开内容证实的，缀合可改善寡核苷酸的活性、安全性、稳定性和/或递送。

[0713] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含一种或多种脂质和第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多种寡核苷酸：

[0714] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；和

[0715] 2)包含一个或多个经修饰的糖部分和经修饰的核苷酸间键合，

[0716] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合；

[0717] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0718] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质、以及通过以下限定的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸：

[0719] 1)碱基序列；

[0720] 2)主链键合的模式；

[0721] 3)主链手性中心的模式；和

[0722] 4)主链磷修饰的模式；

[0723] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合，并且多种寡核苷酸的水平是预定的。

[0724] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质、以及通过以下限定的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸：

[0725] 1)碱基序列；

[0726] 2)主链键合的模式；

[0727] 3)主链手性中心的模式；和

[0728] 4)主链磷修饰的模式，

[0729] 所述组合物是手性控制的，因为对于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，相对于具有相同碱基序列的基本上外消旋的寡核苷酸制剂，它是富集的，

[0730] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合；和

[0731] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合，并且多种寡核苷酸的水平是预定的。

[0732] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含一个或多个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0733] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；和

[0734] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和任选的一个或多个天然磷酸酯键合，并且核心区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；或

[0735] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的糖部分，并且核心区域包含一个或多个未经修饰的糖部分；和

[0736] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0737] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含一个或多个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0738] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0739] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和任选的一个或多个天然磷酸酯键合；和

[0740] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0741] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0742] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含一个或多个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0743] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0744] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合；和

[0745] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0746] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0747] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含两个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0748] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0749] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合；和

[0750] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0751] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0752] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含两个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0753] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0754] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合；

[0755] 位于核心区域的5’末端的翼区区域包含至少一个修饰的核苷酸间键合，随后为翼区中的天然磷酸酯键合；和

[0756] 位于核心区域的3’末端的翼区区域包含至少一个修饰的核苷酸间键合，其之前为翼区中的天然磷酸酯键合；

[0757] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0758] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0759] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0760] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0761] 所述翼区区域具有两个或更多个碱基的长度，并且包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合；

[0762] 所述翼区区域位于核心区域的5’末端，并且包含在其3’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合，或者所述翼区区域位于核心区域的3’末端，并且包含在其5’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合；和

[0763] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0764] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0765] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含两个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0766] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；

[0767] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合；

[0768] 位于核心区域的5’末端的翼区区域包含在其3’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合；

[0769] 位于核心区域的3’末端的翼区区域包含在其5’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合；和

[0770] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0771] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0772] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含一个或多个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0773] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；和

[0774] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和任选的一个或多个天然磷酸酯键合，并且核心区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0775] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的糖部分，并且核心区域包含一个或多个未经修饰的糖部分；和

[0776] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0777] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及包含一个或多个翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：

[0778] 所述第一多种的寡核苷酸具有相同的碱基序列；和

[0779] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合，并且核心区域独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合；和

[0780] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰的糖部分，并且核心区域包含一个或多个未经修饰的糖部分；和

[0781] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0782] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含一种或多种脂质和第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述第一多种寡核苷酸：

[0783] 1)具有共同的碱基序列；和

[0784] 2)包含一个或多个翼区区域和核心区域；

[0785] 其中：

[0786] 每个翼区区域包含至少一个经修饰的糖部分；和

[0787] 每个核心区域包含至少一个未经修饰的糖部分；和

[0788] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0789] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及通过具有以下限定的寡核苷酸：

[0790] 1)共同的碱基序列和长度；

[0791] 2)共同的主链键合模式；和

[0792] 3)共同的主链手性中心模式，所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制剂，因为组合物中预定水平的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式；和

[0793] 其中所述脂质任选与限定的寡核苷酸中的一个或多个缀合。

[0794] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述寡核苷酸的特征在于：

[0795] 1)共同的碱基序列和长度；

[0796] 2)共同的主链键合模式；和

[0797] 3)共同的主链手性中心模式；

[0798] 所述组合物是手性控制的，因为对于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，相对于具有相同碱基序列和长度的基本上外消旋的寡核苷酸制剂，它是富集的；和

[0799] 其中所述脂质任选与具有寡核苷酸类型的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0800] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述寡核苷酸的特征在于：

[0801] 1)共同的碱基序列和长度；

[0802] 2)共同的主链键合模式；和

[0803] 3)共同的主链手性中心模式，所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制剂，因为组合物中至少约10％的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式；和

[0804] 其中所述脂质任选地且独立地与具有寡核苷酸类型的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0805] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质和预定水平的寡核苷酸，所述寡核苷酸包含一个或多个翼区区域和共同的核心区域，其中：

[0806] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地且任选地包含一个或多个手性核苷酸间键合；

[0807] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合，并且所述共同核心区域具有：

[0808] 1)共同的碱基序列和长度；

[0809] 2)共同的主链键合模式；和

[0810] 3)共同的主链手性中心模式；和

[0811] 其中所述脂质任选地且独立地与一种或多种寡核苷酸缀合。

[0812] 在一些实施例中，共同的碱基序列与以下的转录物杂交：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

[0813] 在一些实施例中，所提供的组合物中的限定寡核苷酸的水平(例如，多种寡核苷

酸;具有寡核苷酸类型的寡核苷酸,由序列、主链键合和/或主链手性中心限定的寡核苷酸等)是预先确定的。在一些实施例中,限定寡核苷酸的水平是预先确定的,因为它们在组合物中的绝对或相对(例如,比率、百分比等)量是控制的。

[0814] 翼区和核心可由任何结构元件限定。在一些实施例中,翼区和核心由核苷修饰限定,其中翼区包含核心区域不具有的核苷修饰。在一些实施例中,所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心结构。在一些实施例中,所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的核心-翼区结构。在一些实施例中,所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心-翼区结构。在一些实施例中,翼区和核心通过糖部分的修饰来限定。在一些实施例中,翼区和核心通过碱基部分的修饰来限定。在一些实施例中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,所述修饰不存在于在核心区域中。在一些实施例中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,所述修饰与核心区域中的任何糖修饰不同。在一些实施例中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,并且核心区域不具有2'-修饰。在一些实施例中,当存在两个或更多个翼区时,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,但是第一翼区区域中的共同2'-修饰可与第二翼区区域中的共同2'-修饰相同或不同。在一些实施例中,翼区和核心由主链核苷酸间键合的模式限定。在一些实施例中,翼区包含核心中未发现的一类核苷酸间键合和/或核苷酸间键合的模式。在一些实施例中,翼区区域包含经修饰的核苷酸间键合和天然磷酸酯键合两者。在一些实施例中,在位于核心区域5'末端的翼区5'末端处的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,在位于核心区域3'末端的翼区3'末端处的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。

[0815] 在一些实施例中,每个翼区包含至少一个手性核苷酸间键合和至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,每个翼区包含至少一个经修饰的糖部分。在一些实施例中,每个翼区糖部分是经修饰的。在一些实施例中,通过核心区域中不存在的修饰来修饰翼区糖部分。在一些实施例中,翼区区域仅在其一个或两个末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区区域仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区区域仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区区域仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的5'末端,并且翼区仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的5'末端,并且翼区仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的5'末端,并且翼区仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的3'末端,并且翼区仅在其5'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的3'末端,并且翼区仅在其3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中,翼区位于核心的3'末端,并且翼区仅在其5'和3'末端处具有经修饰的核苷酸间键合。

[0816] 在一些实施例中,核心区域内的每个核苷酸间键合是经修饰的。在一些实施例中,核心区域内的每个核苷酸间键合是手性的。在一些实施例中,核心区域包含(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式。在一些实施例中,核心区域的主链手性中心的模式是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中,核心区域包含(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)

n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中m＞2。在一些实施例中，核心区域的主链手性中心的模式是(Sp)m(Rp)n，(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m，其中m＞2。除了其它以外，在一些实施例中，此类模式可提供或增强靶序列(例如RNA序列)的受控切割。

[0817] 在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式。在一些实施例中，所提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物，因为所述组合物含有预定水平的具有个别寡核苷酸类型的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸类型通过以下限定：

[0818] 1)碱基序列；

[0819] 2)主链键合的模式；

[0820] 3)主链手性中心的模式；和

[0821] 4)主链磷修饰的模式。

[0822] 如上文指出和本领域理解的，在一些实施例中，寡核苷酸的碱基序列可指寡核苷酸中的核苷残基(例如，相对于标准的天然存在的核苷酸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶，糖和/或碱基组分)的身份和/或修饰状态，和/或此类残基的杂交特征(即，与特定互补残基杂交的能力)。

[0823] 在一些实施例中，特定的寡核苷酸类型可通过以下限定

[0824] 1A)碱基身份；

[0825] 1B)碱基修饰的模式；

[0826] 1C)糖修饰的模式；

[0827] 2)主链键合的模式；

[0828] 3)主链手性中心的模式；和

[0829] 4)主链磷修饰的模式。

[0830] 因此，在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基，但在其碱基修饰和/或糖修饰的模式方面不同。在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基和碱基修饰的模式(包括例如碱基修饰的不存在)，但在糖修饰的模式方面不同。在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸在化学上是相同的，因为它们具有相同的碱基序列(包括长度)、对糖和碱基部分的相同化学修饰模式、主链键合的相同模式(例如天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式)、主链手性中心的相同模式(例如手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式)、以及主链磷修饰的相同模式(例如，核苷酸间磷原子上的修饰模式，例如式I的一S和-L-R^1)。

[0831] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含多个(例如，超过5、6、7、8、9或10个)核苷酸间键合的寡核苷酸，并且特别是对于包含多个(例如，超过5、6、7、8、9或10个)手性核苷酸间键合的寡核苷酸。在一些实施例中，在寡核苷酸的立体无规或外消旋制剂中，以小于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性形成至少一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于95:5的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于96:4的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于97:3的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些

实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于98:2的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于立体选择性或手性控制的寡核苷酸制剂，以大于99:1的非对映选择性形成每个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，寡核苷酸中手性核苷酸间键合的非对映选择性可通过模型反应进行测量，例如，在基本上相同或可比较的条件下形成二聚体，其中所述二聚体具有与手性核苷酸间键合相同的核苷酸间键合，二聚体的5'-核苷与手性核苷酸间键合的5'末端的核苷相同，并且二聚体的3'-核苷与手性核苷酸间键合的3'末端的核苷相同。

[0832] 如本文所述，所提供的组合物和方法能够改变转录物的剪接。在一些实施例中，与选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件相比，所提供的组合物和方法提供了改善的转录物剪接模式。改善可为任何所需生物学功能的改善。在一些实施例中，例如，在DMD中，改善是由其产生具有改善的生物活性的肌营养不良蛋白的mRNA产生。在一些其它实施例中，例如，改善是STAT3、HNRNPH1和/或KDR的下调，以通过强制剪接诱导的无义介导的衰变(DSD-NMD)缓和肿瘤进展、恶性肿瘤和血管生成。

[0833] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于调节系统中靶核酸水平的方法，其包括施用所提供的组合物。在一些实施例中，系统是体外系统。在一些实施例中，系统是细胞。在一些实施例中，系统是组织。在一些实施例中，系统是器官。在一些实施例中，系统是受试者。在一些实施例中，靶核酸是基因组DNA。在一些实施例中，靶核酸是转录物。在一些实施例中，靶核酸是初级转录物。在一些实施例中，靶核酸是加工的转录物。在一些实施例中，靶核酸是剪接的转录物。在一些实施例中，靶核酸是RNA。在一些实施例中，靶核酸是mRNA。在一些实施例中，靶核酸是前mRNA。在一些实施例中，与脂质的不存在相比，包含一种或多种脂质的本公开内容技术提供了对靶位置的更好递送、更好的安全性、更好的活性、更好的稳定性和/或更好的总体结果等。

[0834] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于改变靶转录物的剪接的方法，其包括施用包含一种或多种脂质的所提供的组合物，其中靶转录物的剪接相对于选自以下的参考条件是改变的：脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[0835] 在一些实施例中，本公开内容提供了从靶转录物生成一组剪接产物的方法，所述方法包括以下步骤：

[0836] 使含有靶转录物的剪接系统与所提供的寡核苷酸组合物以一定量、在一定时间内和在足以生成与在参考条件下生成的一组不同的一组剪接产物的条件下接触，所述寡核苷酸组合物包含一种或多种脂质和第一多种寡核苷酸，所述参考条件选自脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[0837] 如本领域众所周知的，许多疾病和/或状况与转录物剪接相关。例如，参见Garcia-Blanco等人，Alternative splicing in disease and therapy，Nat.Biotechnol.2004 May;22(5):535-46;Wang等人，Splicing in disease:disruption of the splicing code and the decoding machinery，Nat.Rev.Genet.2007 Oct;8(10):749-61;Havens等人，Targeting RNA splicing for disease therapy，Wiley Interdiscip.Rev.RNA.2013 May-Jun;4(3):247-66。在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的组合物和方法。

[0838] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括将本文

所述的寡核苷酸组合物施用于受试者。

[0839] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括将所提供的寡核苷酸组合物施用于受试者。

[0840] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括施用所提供的寡核苷酸组合物，

[0841] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[0842] 在一些实施例中，疾病是这样的疾病，其中在施用所提供的组合物后，一种或多种剪接的转录物修复、恢复或引入新的有益功能。例如，在DMD中，在跳读一个或多个外显子后，肌营养不良蛋白的功能可通过截短但(部分)活性形式来恢复或部分恢复。在一些实施例中，疾病是这样的疾病，其中在施用所提供的组合物后，一种或多种剪接的转录物修复，通过改变基因转录物的剪接来有效地击倒基因。

[0843] 在一些实施例中，疾病是杜兴氏肌营养不良。在一些实施例中，疾病是脊髓性肌萎缩(SMA)。一些实施例中，疾病是癌症。

[0844] 一般而言，可使用任何合适的测定来评价如本文所述的寡核苷酸组合物的性质。关于不同组合物(例如，立体控制的相对于非立体控制的、和/或不同的立体控制的组合物)的相对毒性和/或蛋白质结合性质和/或活性和/或递送通常期望地在相同测定中确定，在一些实施例中基本上同时，并且在一些实施例中，参考历史结果。

[0845] 本领域技术人员将意识到和/或将能够容易地开发用于特定寡核苷酸组合物的适当测定。本公开内容提供了某些特定测定的描述，例如可用于评价寡核苷酸组合物行为的一个或多个特征，例如补体激活、注射部位炎症、蛋白质结合等。

[0846] 例如，可用于评价寡核苷酸组合物的毒性和/或蛋白质结合性质和/或活性和/或递送的某些测定可包括本文描述和/或例示的任何测定。

[0847] 在一些实施例中，本公开内容证实包含与一种或多种脂质缀合的寡核苷酸和受控结构元件(例如受控化学修饰和/或受控主链立体化学模式)的寡核苷酸组合物提供了出乎意料的性质，包括但不限于本文描述的那些。在一些实施例中，所提供的组合物具有改善的性质，例如改善的剪接改变能力、较低的毒性、或改善的蛋白质结合谱、和/或改善的递送等。特别地，在一些实施例中，本公开内容提供了用于改善对靶位置的递送的组合物和方法。此外，在一些实施例中，本公开内容提供了用于改变转录物的剪接的组合物和方法。在一些实施例中，本公开内容提供了用于改善转录物剪接的组合物和方法。在一些实施例中，通过所提供的组合物和方法改变的转录物剪接包括产生具有所需和/或改善的生物学功能的产物，和/或通过例如修饰剪接产物使得可压制或去除不需要的生物学功能来击倒不需要的产物。

[0848] 在一些实施例中，转录物是前mRNA。在一些实施例中，剪接产物是成熟RNA。在一些实施例中，剪接产物是mRNA。在一些实施例中，改变包括跳读一个或多个外显子。在一些实施例中，转录物的剪接得到改善，因为与外显子跳读的不存在相比，外显子跳读增加了具有改善的有益活性的mRNA和蛋白质的水平。在一些实施例中，跳读了引起移码的外显子。在一些实施例中，跳读了包含不需要突变的外显子。在一些实施例中，跳读了包含提前终止密码

子的外显子。不需要的突变可为引起蛋白质序列中的变化的突变;它也可为沉默突变。在一些实施例中,跳读了包含不需要SNP的外显子。

[0849] 在一些实施例中,转录物的剪接得到改善,因为与外显子跳读的不存在相比,外显子跳读降低了具有不需要活性的mRNA和蛋白质的水平。在一些实施例中,通过外显子跳读来击倒靶,通过跳读一个或多个外显子,所述外显子跳读引起提前终止密码子和/或移码突变。

[0850] 通过跳读跳读侧接缺失的一个或两个外显子、通过跳读含有无义突变的框内外显子、或通过跳读重复的外显子,来实现读码框校正。

[0851] 在一些实施例中,本公开内容提供了通过改变剪接例如外显子跳读,用于减少某些不需要的重复,例如CAG重复(参见例如,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 USA.2009 Aug 18;106(33):13915-20;等)的组合物和方法。在一些实施例中,示例性靶包括但不限于:HTT(亨廷顿蛋白)、ATXN3(共济失调蛋白3)、DMPK(强直性肌营养不良蛋白激酶)、CNBP(细胞核酸结合蛋白)、AR(雄激素受体)、FOXO1(叉头框蛋白O1)、PCSK9(前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型)、TTR(转甲状腺素蛋白)、AAT(α-1抗胰蛋白酶)、TMPRSS6(跨膜蛋白酶、丝氨酸6)、ALAS1(氨基乙酰丙酸合酶1)、ATIII(抗凝血酶3)、FVII(因子VII)、HAMP(海帕西啶抗菌肽)、FXI(因子XI)、FXII(因子XII)和PD-L1(程序性死亡配体1)、APOC3(载脂蛋白C-III)、PNPLA3(含有patatin样磷脂酶结构域3)和C9orf72。在一些实施例中,靶包括但不限于HTT、ATXN3、DMPK、CNBP、AR、C9ORF72(关于家族性额颞叶痴呆和肌萎缩侧索硬化的靶)和下文列出的那些:

[0852]

疾病	序列	位置	扩展的起源的亲本	重复数目（正常）	重复数目（突变前）	重复数目（疾病）	体细胞稳定性
具有编码 TNR 的疾病							
DRPLA	CAG	*ATN1*（外显子 5）	P	6–35	35–48	49–88	是
HD	CAG	*HTT*（外显子 1）	P	6–29	29–37	38–180	是
OPMD	GCN	*PABPN1*（外显子 1）	P 和 M	10	12–17	>11	在测试的组织（下丘脑）中没有发现
SCA1	CAG	*ATXN1*（外显子 8）	P	6–39	40	41–83	是
SCA2	CAG	*ATXN2*（外显子 1）	P	<31	31–32	32–200	未知
SCA3（马查多-约瑟夫病）	CAG	*ATXN3*（外显子 8）	P	12–40	41–85	52–86	未知
SCA6	CAG	*CACNA1A*（外显子 47）	P	<18	19	20–33	没有发现
SCA7	CAG	*ATXN7*（外显子 3）	P	4–17	28–33	>36 to >460	是

[0853]

SCA17	CAG	*TBP*（外显子3）	P＞M	25–42	43–48	45–66	是
SMBA	CAG	*AR*（外显子1）	P	13–31	32–39	40	没有发现
具有非编码 TNR 的疾病							
DM1	CTG	*DMPK* (3′ UTR)	M	5–37	37–50	<50	是
DM2	CCTG	*CNBP* (intron 1)	不确定	<30	31–74	75–11,000	是
FRAX-E	GCC	*AFF2* (5′ UTR)	M	4–39	40–200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN* (intron 1)	隐性遗传	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* (exon 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*(intron 9)	M 和 P（伴随 M 的较小改变）	10–29	29–400	400–4,500	是
SCA12	CAG	*PPP2R2B* (5′ UTR)	M 和 P（对于 P 更不稳定）	7–28	28–66	66–78	没有发现

AFF2，AF4/FMR2 家族，成员 2；*AR*，雄激素受体；*ATN1*，atrophin 1；ATXN，共济失调蛋白；*ATXN8OS*，ATXN8 反向链（非蛋白质编码）；*CACNA1A*，钙通道，电压依赖性，P/Q 型，α1A 亚基；*CNBP*，CCHC 型锌指核酸结合蛋白；DM，强直性肌营养不良；*DMPK*，强直性肌营养不良-蛋白激酶；DRPLA，齿状核红核苍白球路易氏体萎缩；*FMR1*，脆弱 X 智力低下 1；

[0854]

FRAX-E，精神发育迟滞，X连锁，与FRAXE有关；FRDA，弗里德赖希共济失调；*FXN*，frataxin；FXS，脆性X综合征；FXTAS，脆弱X相关性震颤/共济失调综合征；HD，亨廷顿氏病；HDL2，亨廷顿病2样；*HTT*，亨廷顿蛋白；*JPH3*，junctophilin 3；M，母亲；OPMD，眼咽肌营养不良；P，父亲；*PABPN1*，聚(A)结合蛋白核1；*PPP2R2B*，蛋白磷酸酶2，调节亚基B；SCA，脊髓小脑性共济失调；SMBA，脊髓肌肉延髓萎缩；*TBP*，TATA框结合蛋白；TNR，三核苷酸重复。

[0855] 在一些实施例中，所提供的组合物中所提供的寡核苷酸，例如第一多种的寡核苷酸，包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键合修饰。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含碱基修饰和糖修饰。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含碱基修饰和核苷酸间键合修饰。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含糖修饰和核苷酸间修饰。在一些实施例中，所提供的组合物包含碱基修饰、糖修饰和核苷酸间键合修饰。示例性化学修饰例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键合修饰等是本领域广泛已知的，包括但不限于本公开内容中描述的那些。在一些实施例中，经修饰的碱基是被取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中，糖修饰是2'-修饰。在一些实施例中，2'-修饰是2'-R^1。在一些实施例中，2'-修饰是2'-F修饰。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1，其中R^1是任选地被取代的烷基。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OMe。在一些实施例中，2'-修饰是2'MOE。在一些实施例中，经修饰的糖部分是桥连双环或多环。在一些实施例中，经修饰的糖部分是具有5-20个环原子的桥连双环或多环，其中一个或多个环原子任选地且独立地为杂原子。示例性环结构是本领域众所周知的，例如在BNA、LNA等中发现的那些。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸可包含多于一类糖修饰；在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OR^1修饰两者。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OMe修饰两者。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OMe修饰两者，以及硫代磷酸酯和天然磷酸酯键合两者。在一些实施例中，每个手性核苷酸间键合，例如硫代磷酸酯键合，是手性控制的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，包含经修饰的核苷酸间键合和天然磷酸酯键合两者的寡核苷酸及其组合物提供改善的性质，例如活性和毒性等。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。

[0856] 除了其它以外，本公开内容涵盖以下认识：立体无规寡核苷酸制剂含有彼此不同的多个不同化学实体，例如在寡核苷酸链内的各个主链手性中心的立体化学结构中。如果不控制主链手性中心的立体化学，立体无规寡核苷酸制剂提供了包含未确定水平的寡核苷酸立体异构体的不受控制的组合物。尽管这些立体异构体可具有相同的碱基序列，但它们是不同的化学实体，至少由于它们不同的主链立体化学，并且如本文证实的，它们可具有不同的性质，例如活性、毒性等。除了其它以外，本公开内容提供了新的组合物，其是或包含目的寡核苷酸的特定立体异构体。在一些实施例中，特定的立体异构体可例如通过其碱基序列、其长度、主链键合的模式及其主链手性中心的模式来限定。如本领域理解的，在一些实

施例中，碱基序列可指寡核苷酸中的核苷残基(例如，相对于标准的天然存在的核苷酸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶，糖和/或碱基组分)的身份和/或修饰状态，和/或此类残基的杂交特征(即，与特定互补残基杂交的能力)。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸包含在例如翼区区域处的糖修饰，例如2'-修饰。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸包含中间的区域，例如核心区域，其不具有糖修饰。在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含预定水平的具有个别寡核苷酸类型的寡核苷酸，其为化学相同的，例如它们具有相同的碱基序列、核苷修饰的相同模式(对糖和碱基部分的修饰，如果有的话)、主链手性中心的相同模式，以及主链磷修饰的相同模式。除了其它以外，本公开内容证实特定寡核苷酸的各个立体异构体可显示彼此不同的稳定性和/或活性(例如，功能和/或毒性性质)。在一些实施例中，通过在寡核苷酸内特定手性结构的包含和/或定位而实现的性质改善可与通过使用特定主链键合、残基修饰等实现的那些可比较或甚至更好(例如，通过使用某些类型的经修饰的磷酸酯[例如硫代磷酸酯、被取代的硫代磷酸酯等]、糖修饰[例如2'-修饰等]、和/或碱基修饰[例如甲基化等]。除了其它以外，本公开内容认识到，在一些实施例中，寡核苷酸的性质(例如，活性、毒性等)可通过优化其主链手性中心的模式来调节，任选与寡核苷酸的一个或多个更多其它特征(例如，连锁模式、核苷修饰模式等)的调节/优化组合。如通过本公开内容中的各种例子所示，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物可证实改善的性质，例如较低的毒性、改善的蛋白质结合谱、改善的递送等。

[0857] 在一些实施例中，可通过优化立体化学(主链手性中心的模式)和化学修饰(碱基、糖和/或核苷酸间键合的修饰)来调节寡核苷酸性质。除了其它以外，本公开内容证实立体化学还可改善包含化学修饰的寡核苷酸的性质。在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸包含核苷修饰、手性核苷酸间键合和天然磷酸酯键合。例如，WV-1092(mG*SmGmCmAmC＊SA＊SA＊SG＊SG＊SG＊SC＊SA＊SC＊RA＊SG＊SmAmCmUmU*SmC)在其5'翼区区域和3'翼区区域中包含2'-OMe修饰、磷酸酯和硫代磷酸酯键合，以及在其核心区域中的硫代磷酸酯键合。

[0858] 在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其出乎意料地极大改善了寡核苷酸的性质。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物提供了令人惊讶的低毒性。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物提供了令人惊讶地改善的蛋白结合谱。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物提供了令人惊讶地增强的递送。在一些实施例中，实现了某些性质改善，例如较低毒性、改善的蛋白质结合谱和/或增强的递送等，而不牺牲其它性质，例如活性、特异性等。在一些实施例中，所提供的组合物提供了较低的毒性、改善的蛋白质结合谱和/或增强的递送，以及改善的活性、稳定性和/或特异性(例如，靶特异性、切割位点特异性等)。示例性改善的活性(例如，增强的切割速率、增加的靶特异性、切割位点特异性等)包括但不限于WO/2014/012081和WO/2015/107425中描述的那些。

[0859] 在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了增加的稳定性。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶地增加的活性。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了增加的稳定性和活性。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶的低毒性。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶的低免疫应答。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶的低补体激活。在一些实施例中，主链手性中心的

模式经由旁路途径提供了令人惊讶的低补体激活。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶地改善的蛋白质结合谱。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶地增加的与某些蛋白质的结合。在一些实施例中，主链手性中心的模式提供了令人惊讶地增强的递送。

[0860] 在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m，其中m＞2。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m，其中n为1，t＞1且m＞2。在一些实施例中，m＞3。在一些实施例中，m＞4。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含一种或多种非手性天然磷酸酯键合。

[0861] 在一些实施例中，本公开内容认识到化学修饰，例如核苷和核苷酸间键合的修饰，可提供增强的性质。在一些实施例中，本公开内容证实化学修饰和立体化学的组合可提供出乎意料的、极大改善的性质(例如，生物活性、选择性等)。在一些实施例中，化学组合，例如糖、碱基和/或核苷酸间键合的修饰，与立体化学模式例如(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m组合，以提供具有令人惊讶地增强的性质的寡核苷酸及其组合物。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物是手性控制的，并且包含一个或多个糖部分、一个或多个天然磷酸酯键合、一个或多个硫代磷酸酯键的2'-修饰和(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m的立体化学模式的组合，其中m＞2。在一些实施例中，n为1，t＞1且m＞2。在一些实施例中，m＞3。在一些实施例中，m＞4。

[0862] 在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Rp)n(Sp)m，(Sp)t(Rp)n、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Sp)t(Rp)n。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，主链手性中心的模式包含或是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，t和m各自独立地大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，t和m各自独立地大于1。在一些实施例中，t和m各自独立地大于2。在一些实施例中，t和m各自独立地大于2。在一些实施例中，t和m各自独立地大于3。在一些实施例中，t和m各自独立地大于4。在一些实施例中，t和m各自独立地大于5。在一些实施例中，t和m各自独立地大于6。在一些实施例中，t和m各自独立地大于7。在一些实施例中，t和m各自独立地大于8。在一些实施例中，t和m各自独立地大于9。在一些实施例中，t和m各自独立地大于10。在一些实施例中，t和m各自独立地大于11。在一些实施例中，t和m各自独立地大于12。在一些实施例中，t和m各自独立地大于13。在一些实施例中，t和m各自独立地大于14。在一些实施例中，t和m各自独立地大于15。在一些实施例中，t大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，t大于1。在一些实施例中，t大于2。在一些实施例中，t大于2。在一些实施例中，t大于3。在一些实施例中，t大于4。在一些实施例中，t大于5。在一些实施例中，t大于6。在一些实施例中，t大于7。在一些实施例中，t大于8。在一些实施例中，t大于9。在一些实施例中，t大于10。在一些实施例中，t大于11。在一些实施例中，t大于12。在一些实施例中，t大于13。在一些实施例中，t大于14。在一些实施例中，t大于15。在一些实施例中，t为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，t为1。在一些实施例中，t为2。在一些实

施例中，t为2。在一些实施例中，t为3。在一些实施例中，t为4。在一些实施例中，t为5。在一些实施例中，t为6。在一些实施例中，t为7。在一些实施例中，t为8。在一些实施例中，t为9。在一些实施例中，t为10。在一些实施例中，t为11。在一些实施例中，t为12。在一些实施例中，t为13。在一些实施例中，t为14。在一些实施例中，t为15。在一些实施例中，m大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，m大于1。在一些实施例中，m大于2。在一些实施例中，m大于2。在一些实施例中，m大于3。在一些实施例中，m大于4。在一些实施例中，m大于5。在一些实施例中，m大于6。在一些实施例中，m大于7。在一些实施例中，m大于8。在一些实施例中，m大于9。在一些实施例中，m大于10。在一些实施例中，m大于11。在一些实施例中，m大于12。在一些实施例中，m大于13。在一些实施例中，m大于14。在一些实施例中，m大于15。在一些实施例中，m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，m为1。在一些实施例中，m为2。在一些实施例中，m为2。在一些实施例中，m为3。在一些实施例中，m为4。在一些实施例中，m为5。在一些实施例中，m为6。在一些实施例中，m为7。在一些实施例中，m为8。在一些实施例中，m为9。在一些实施例中，m为10。在一些实施例中，m为11。在一些实施例中，m为12。在一些实施例中，m为13。在一些实施例中，m为14。在一些实施例中，m为15。在一些实施例中，t＝m。在一些实施例中，n大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，n大于1。在一些实施例中，n大于2。在一些实施例中，n大于2。在一些实施例中，n大于3。在一些实施例中，n大于4。在一些实施例中，n大于5。在一些实施例中，n大于6。在一些实施例中，n大于7。在一些实施例中，n大于8。在一些实施例中，n大于9。在一些实施例中，n大于10。在一些实施例中，n大于11。在一些实施例中，n大于12。在一些实施例中，n大于13。在一些实施例中，n大于14。在一些实施例中，n大于15。在一些实施例中，n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施例中，n为1。在一些实施例中，n为2。在一些实施例中，n为2。在一些实施例中，n为3。在一些实施例中，n为4。在一些实施例中，n为5。在一些实施例中，n为6。在一些实施例中，n为7。在一些实施例中，n为8。在一些实施例中，n为9。在一些实施例中，n为10。在一些实施例中，n为11。在一些实施例中，n为12。在一些实施例中，n为13。在一些实施例中，n为14。在一些实施例中，n为15。

[0863] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个经修饰的糖部分。

[0864] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个手性核苷酸间键合。

[0865] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个非手性核苷酸间键合。

[0866] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的45％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的50％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的55％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的60％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的65％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷

酸的70％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的75％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的80％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的85％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的90％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的95％或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的每个糖部分是经修饰的。

[0867] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含六个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含七个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含八个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含九个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含十个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含11个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含12个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含13个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含14个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含16个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含17个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含18个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含19个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含21个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含22个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含23个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含24个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含35个或更多个2'-F。

[0868] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含六个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含七个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含八个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含九个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含十个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含11个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含12个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含13个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含14个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含16个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含17个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含18个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含19个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含21个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含22个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含23个2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含24个2'-F。在一

些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含35个2’-F。

[0869] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含六个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含七个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含八个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含九个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含十个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含11个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含12个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含13个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含14个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含16个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含17个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含18个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含19个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含21个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含22个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含23个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含24个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含35个或更多个连续的2’-F。

[0870] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含六个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含七个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含八个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含九个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含十个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含11个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含12个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含13个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含14个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含16个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含17个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含18个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含19个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含21个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含22个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含23个连续的2’-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含24个连续的2’-F。在一些实施例中，所

提供的寡核苷酸包含25个连续的2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个连续的2'-F。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含35个连续的2'-F。

[0871] 在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷随后为经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷之前为经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中，手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷随后为Sp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-F的核苷随后为Sp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷之前为Sp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-F的核苷之前为Sp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷随后为Rp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-F的核苷随后为Rp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-修饰的核苷之前为Rp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，包含2'-Fis的核苷之前为Rp手性核苷酸间键合。

[0872] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个天然磷酸酯键合和一个或多个经修饰的核苷酸间键合。

[0873] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个天然磷酸酯键合。

[0874] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的连续手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更

多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个连续的手性核苷酸间键合。

[0875] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的连续非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个连续的非手性核苷酸间键合。

[0876] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的45％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的50％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的55％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的60％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的65％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的70％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的75％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的80％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的85％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的90％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的95％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。

[0877] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约25个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20个连续的未经修饰的糖部分。在一

些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约9个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约8个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约7个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约6个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约4个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约3个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约2个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约25个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个未经修饰的糖部分。

[0878] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约95％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约90％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约85％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约80％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约70％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约60％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约50％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约40％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约30％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约9个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约8个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约7个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约6个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约4个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约3个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约2个连续的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约25个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个未经修饰的糖部分。

[0879] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约95％的未经修饰的糖部分。在

一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约90％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约85％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约80％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约70％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约60％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约50％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约40％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约30％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5％的未经修饰的糖部分。在一些实施例中，第一多种寡核苷酸的每个糖部分是独立修饰的。

[0880] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含十个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含约15个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含约20个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含约25个或更多个经修饰的核苷酸间键合。

[0881] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约5％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约10％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约20％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约30％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约40％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约50％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约60％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约70％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约80％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约85％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约90％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中约95％的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0882] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约25个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约9个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约8个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约7个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约6个连续的天

然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约4个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约3个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约2个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约25个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约15个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约95％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约90％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约85％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约80％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约70％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约60％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约50％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约40％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约30％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约20％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约10％的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过约5％的天然磷酸酯键合。

[0883] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不包含DNA核苷酸。DNA核苷酸是其中糖部分是未经修饰的DNA糖部分的核苷酸，并且核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过2个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过3个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过4个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过5个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过6个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过7个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过8个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过9个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过10个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过11个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过12个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过13个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过14个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过15个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过20个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过25个DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过30个DNA核苷酸。

[0884] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过2个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过3个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过4个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过5个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过6个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过7个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过8个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过9个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过10个

连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过11个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过12个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过13个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过14个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过15个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过20个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过25个连续的DNA核苷酸。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过30个连续的DNA核苷酸。

[0885] 在一些实施例中，与参考条件相比，所提供的寡核苷酸组合物令人惊讶地有效。在一些实施例中，所需生物效应(例如，如通过所需mRNA、蛋白质等的水平增加，不需要的mRNA、蛋白质等的水平降低，对靶位置的递送等测量的)可增强超过5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些实施例中，通过与参考条件相比所需mRNA水平的增加来测量变化。在一些实施例中，通过与参考条件相比不需要的mRNA水平的降低来测量变化。在一些实施例中，通过与参考条件相比对靶位置的递送增加来测量变化。在一些实施例中，参考条件是寡核苷酸处理的不存在。在一些实施例中，参考条件是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立体无规组合物。

[0886] 在一些实施例中，所需生物效应增强超过2倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过3倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过4倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过5倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过6倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过7倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过8倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过9倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过10倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过11倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过12倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过13倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过14倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过15倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过20倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过25倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过30倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过35倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过40倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过45倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过50倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过60倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过70倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过80倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过90倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过100倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过200倍。在一些实施例中，所需生物效应增强超过500倍。

[0887] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个翼区区域和一个核心区域。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5’翼区-核心-翼区-3’结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有5’翼区-核心-翼区-3’缺口聚体结构。在一些实施例中，两个翼区区域是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域是不同的。在一些实施例中，两个翼区区域在化学修饰方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在2’修饰方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在核苷酸间键合修饰方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在主链手性中心的模式方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在主链键合的模式方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在主链键合类型的模式方面是相同的。在一些实施例中，两个翼区区域在主链磷修饰的模式方面是相同的。

[0888] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个翼区区域和一个核心区域。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5’翼区-核心-3’半聚体结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有5’翼区-核心-3’半聚体结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5’-核心-翼区-3’半聚体结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有5’-核心-翼区-3’半聚体结构。

[0889] 翼区区域可与核心区域区别开，因为翼区区域包含与核心区域不同的结构特征。例如，在一些实施例中，翼区区域与核心区域的不同之处在于它们具有不同的糖修饰、碱基修饰、核苷酸间键合、核苷酸间键合立体化学等。在一些实施例中，翼区区域与核心区域的不同之处在于它们具有不同的糖的2’-修饰。

[0890] 在一些实施例中，翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。在一些实施例中，5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。在一些实施例中，3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。

[0891] 在一些实施例中，翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为翼区区域的部分。在一些实施例中，翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。在一些实施例中，5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。在一些实施例中，3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合被视为核心区域的部分。

[0892] 在一些实施例中，翼区区域包含2个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含3个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含4个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含5个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含6个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含7个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含8个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含9个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含10个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含11个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含12个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含13个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含14个或更多个核苷。在一些实施例中，翼区区域包含15个或更多个核苷。

[0893] 在一些实施例中，翼区区域包含2个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含3个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含4个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含5个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含6个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含7个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含8个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含9个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含10个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含11个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含12个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含13

个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含14个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含15个或更多个经修饰的核苷酸间键合。

[0894] 在一些实施例中，手性核苷酸间键合或经修饰的核苷酸间键合具有式I的结构。在一些实施例中，手性核苷酸间键合或经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中，每个手性核苷酸间键合或经修饰的核苷酸间键合独立地具有式I的结构。在一些实施例中，每个手性核苷酸间键合或经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。

[0895] 在一些实施例中，翼区区域包含2个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含3个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含4个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含5个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含6个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含7个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含8个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含9个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含10个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含11个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含12个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含13个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含14个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含15个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域中的每个核苷酸间键合独立地为经修饰的核苷酸间键合。

[0896] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的45％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的50％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的55％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的60％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的65％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的70％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的75％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的80％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的85％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的90％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的95％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些

实施例中，翼区区域的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0897] 在一些实施例中，翼区区域包含2个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含3个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含4个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含5个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含6个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含7个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含8个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含9个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含10个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含11个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含12个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含13个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含14个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含15个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含2个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含3个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含4个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含5个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含6个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含7个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含8个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含9个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含10个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含11个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含12个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含13个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含14个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域包含15个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域中的每个核苷酸间键合独立地为天然磷酸酯键合。

[0898] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的45％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的50％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的55％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的60％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的65％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的70％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的75％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的80％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的85％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的

90％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的95％或更多的核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区区域的每个核苷酸间键合是天然磷酸酯键合。

[0899] 在一些实施例中，核心区域包含2个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含3个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含4个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含5个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含6个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含7个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含8个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含9个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含10个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含11个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含12个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含13个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含14个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含15个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含2个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含3个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含4个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含5个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含6个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含7个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含8个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含9个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含10个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含11个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含12个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含13个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含14个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含15个或更多个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域中的每个核苷酸间键合独立地为经修饰的核苷酸间键合。

[0900] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的45％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的50％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的55％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的60％或更多的核苷酸间键合

是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的65％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的70％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的75％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的80％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的85％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的90％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的95％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0901] 所提供的寡核苷酸可包含各种数目的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含2个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含3个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含4个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含5个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含6个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含7个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含8个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含9个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含10个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含20个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含25个或更多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含30个或更多个经修饰的核苷酸间键合。

[0902] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的10％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的15％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的20％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的25％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的30％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的35％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的40％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的45％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的50％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的55％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的60％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的65％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的70％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的75％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的80％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一

些实施例中，所提供的寡核苷酸的85％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的90％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的95％或更多的核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的每个核苷酸间键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0903] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物，其包含一种或多种脂质以及通过具有以下限定的第一多种寡核苷酸：

[0904] 1)共同的碱基序列和长度；

[0905] 2)共同的主链键合模式；和

[0906] 3)共同的主链手性中心模式，所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制剂，因为组合物中预定水平的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式；

[0907] 其中所述脂质任选地且独立地与多种中的一种或多种寡核苷酸缀合。

[0908] 在一些实施例中，共同的碱基序列和长度可称为共同的碱基序列。在一些实施例中，具有共同的碱基序列的寡核苷酸可具有核苷修饰，例如糖修饰、碱基修饰等的相同模式。在一些实施例中，核苷修饰的模式可通过位置和修饰的组合来表示。

[0909] 如本领域普通技术人员理解的，通过核苷酸单体的非立体选择性和/或低立体选择性偶联制备寡核苷酸的立体无规或外消旋制剂，通常不使用任何手性助剂、手性修饰试剂、和/或手性催化剂。在一些实施例中，在寡核苷酸的基本上外消旋(或手性不受控制)的制剂中，所有或大多数偶联步骤不是手性控制的，因为偶联步骤没有特别进行以提供增强的立体选择性。寡核苷酸的示例性基本上外消旋的制剂是使用二硫化四乙基秋兰姆或(TETD)或3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮1,1-二氧化物(BDTD)，由常用的亚磷酰胺寡核苷酸合成通过使亚磷酸三酯硫化来制备硫代磷酸酯寡核苷酸，这是本领域众所周知的方法。在一些实施例中，寡核苷酸的基本上外消旋的制剂提供了基本上外消旋的寡核苷酸组合物(或手性不受控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施例中，核苷酸单体的至少一个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，核苷酸单体的至少两个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，核苷酸单体的至少三个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，核苷酸单体的至少四个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，核苷酸单体的至少五个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，核苷酸单体的每个偶联独立地具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，在立体无规或外消旋制剂中，至少一个核苷酸间键合具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，至少两个核苷酸间键合具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，至少三个核苷酸间键合具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，至少四个核苷酸间键

合具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，至少五个核苷酸间键合具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，每个核苷酸间键合独立地具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映选择性。在一些实施例中，非对映选择性低于约60:40。在一些实施例中，非对映选择性低于约70:30。在一些实施例中，非对映选择性低于约80:20。在一些实施例中，非对映选择性低于约90:10。在一些实施例中，非对映选择性低于约91:9。在一些实施例中，非对映选择性低于约92:8。在一些实施例中，非对映选择性低于约93:7。在一些实施例中，非对映选择性低于约94:6。在一些实施例中，非对映选择性低于约95:5。在一些实施例中，非对映选择性低于约96:4。在一些实施例中，非对映选择性低于约97:3。在一些实施例中，非对映选择性低于约98:2。在一些实施例中，非对映选择性低于约99:1。在一些实施例中，至少一个偶联具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少两个偶联具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少三个偶联具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少四个偶联具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少五个偶联具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，每个偶联独立地具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少一个核苷酸间键合具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少两个核苷酸间键合具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少三个核苷酸间键合具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少四个核苷酸间键合具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，至少五个核苷酸间键合具有低于约90:10的非对映选择性。在一些实施例中，每个核苷酸间键合独立地具有低于约90:10的非对映选择性。

[0910] 如本领域普通技术人员理解的，在一些实施例中，偶联或键合的非对映选择性可通过在相同或可比较条件下的二聚体形成的非对映选择性来评价，其中所述二聚体具有相同的5'-核苷和3'-核苷以及核苷酸间键合。例如，NNNNNNNG*SGNNNNNNN中加下划线的偶联或键合的非对映选择性可通过在相同或可比较条件下偶联两个G部分来评价，例如单体、手性助剂、溶剂、活化剂、温度等。

[0911] 在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有相同的结构。

[0912] 在一些实施例中，具有寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的糖修饰模式。在一些实施例中，具有寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中，具有寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中，具有寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[0913] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸类型的基本上纯的制剂，因为所述组合物中不具有寡核苷酸类型的寡核苷酸是来自所述寡核苷酸类型的制备过

程的杂质,在某些情况下,在某些纯化程序后的杂质。

[0914] 在一些实施例中,组合物中至少约20%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约25%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约30%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约35%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约40%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约45%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约50%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约55%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约60%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约65%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约70%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约75%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约80%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约85%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约90%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约92%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约94%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约95%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中至少约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,组合物中大于约99%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物的纯度可表示为组合物中具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸的百分比。

[0915] 在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模

式和共同的糖修饰模式。在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中，具有共同的碱基序列和长度、共同的主链键合模式以及共同的主链手性中心模式的寡核苷酸是相同的。

[0916] 在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有共同的主链磷修饰模式。在一些实施例中，共同的碱基序列是具有寡核苷酸类型的碱基序列。

[0917] 如上文指出和本领域理解的，在一些实施例中，寡核苷酸的碱基序列可指寡核苷酸中的核苷残基(例如，相对于标准的天然存在的核苷酸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶，糖和/或碱基组分)的身份和/或修饰状态，和/或此类残基的杂交特征(即，与特定互补残基杂交的能力)。

[0918] 在一些实施例中，特定的寡核苷酸类型可通过以下限定

[0919] 1A)碱基身份；

[0920] 1B)碱基修饰的模式；

[0921] 1C)糖修饰的模式；

[0922] 2)主链键合的模式；

[0923] 3)主链手性中心的模式；和

[0924] 4)主链磷修饰的模式。

[0925] 因此，在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基，但在其碱基修饰和/或糖修饰的模式方面不同。在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基和碱基修饰的模式(包括例如碱基修饰的不存在)，但在糖修饰的模式方面不同。

[0926] 在一些实施例中，具有特定类型的寡核苷酸是相同的，因为它们具有相同的碱基序列(包括长度)、对糖和碱基部分的相同化学修饰模式、主链键合的相同模式(例如天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式)、主链手性中心的相同模式(例如手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式)、以及主链磷修饰的相同模式(例如，核苷酸间磷原子上的修饰模式，例如式I的$-S^-$和$-L-R^1$)。

[0927] 在一些实施例中，具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物的纯度表示为组合物中具有寡核苷酸类型的寡核苷酸的百分比。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约10％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约20％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约30％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约40％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约50％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约60％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约70％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约80％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约90％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物

中至少约92％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约94％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约95％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约96％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约97％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约98％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少约99％的寡核苷酸具有相同的寡核苷酸类型。

[0928] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物的纯度可通过其制备过程中每个偶联步骤的立体选择性来控制。在一些实施例中，偶联步骤具有60％的立体选择性(例如，非对映选择性)(由偶联步骤形成的新核苷酸间键合的60％具有预期的立体化学)。在此类偶联步骤之后，所形成的新核苷酸间键合可被称为具有60％的纯度。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少60％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少70％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少80％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少85％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少90％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少91％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少92％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少93％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少94％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少95％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少96％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少97％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少98％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少99％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有至少99.5％的立体选择性。在一些实施例中，每个偶联步骤具有几乎100％的立体选择性。在一些实施例中，偶联步骤具有几乎100％的立体选择性，因为通过分析方法(例如，NMR、HPLC等)来自偶联步骤的所有可检测产物都具有预期的立体选择性。在一些实施例中，寡核苷酸中手性核苷酸间键合的立体选择性可通过模型反应进行测量，例如，在基本上相同或可比较的条件下形成二聚体，其中所述二聚体具有与手性核苷酸间键合相同的核苷酸间键合，所述二聚体的5'-核苷与手性核苷酸间键合的5'末端的核苷相同，并且所述二聚体的3'-核苷与手性核苷酸间键合的3'末端的核苷相同(例如，对于fU*SfU＊SfU*SfU，通过fU*SfC的二聚体)。如本领域普通技术人员了解的，制剂中具有n个核苷酸间键合的特定类型的寡核苷酸的百分比可计算为$SE^1*SE^2*SE^3*...SE^n$，其中SE^1、SE^2、SE^3、...、SE^n独立地为第1个、第2个、第3.....和第n个手性核苷酸间键合的立体选择性。

[0929] 在一些实施例中，在所提供的组合物中，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％具有特定寡核苷酸类型(由1)碱基序列；2)主链键合的模式；3)主链手性中心的模式；以及4)主链磷修饰的模式限定)的碱基序列的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，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％具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，百分比为至少0.5％。在一些实施例中，百分比为至少1％。在一些实施例中，百分比为至少2％。在一些实施例中，百分比为至少3％。在一些实施例中，百分比为至少4％。在一些实施例中，百分比为至少5％。在一些实施例中，百分比为至少6％。在一些实施例中，百分比为至少7％。在一些实施例中，百分比为至少8％。在一些实施例中，百分比为至少9％。在一些实施例中，百分比为至少10％。在一些实施例中，百分比为至少20％。在一些实施例中，百分比为至少30％。在一些实施例中，百分比为至少40％。在一些实施例中，百分比为至少50％。在一些实施例中，百分比为至少60％。在一些实施例中，百分比为至少70％。在一些实施例中，百分比为至少75％。在一些实施例中，百分比为至少80％。在一些实施例中，百分比为至少81％。在一些实施例中，百分比为至少82％。在一些实施例中，百分比为至少83％。在一些实施例中，百分比为至少84％。在一些实施例中，百分比为至少85％。在一些实施例中，百分比为至少86％。在一些实施例中，百分比为至少87％。在一些实施例中，百分比为至少88％。在一些实施例中，百分比为至少89％。在一些实施例中，百分比为至少90％。在一些实施例中，百分比为至少91％。在一些实施例中，百分比为至少92％。在一些实施例中，百分比为至少93％。在一些实施例中，百分比为至少94％。在一些实施例中，百分比为至少95％。在一些实施例中，百分比为至少96％。在一些实施例中，百分比为至少97％。在一些实施例中，百分比为至少98％。在一些实施例中，百分比为至少99％。

[0930] 如本文所述，在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个翼区区域和核心区域。在一些实施例中，翼区区域包含不在核心区域中的结构特征。在一些实施例中，翼区和核心可由任何结构元件限定，例如碱基修饰(例如，甲基化/非甲基化、在位置1处的甲基化/在位置2处的甲基化等)、糖修饰(例如，经修饰的/未经修饰的、2'-修饰/另一类修饰、一类2'-修饰/另一类2'-修饰等)、主链键合类型(例如，磷酸酯/硫代磷酸酯、硫代磷酸酯/取代的硫代磷酸酯等)、主链手性中心立体化学(例如，全Sp/全Rp、(SpRp)重复/全Rp等)、主链磷修饰类型(例如，s1/s2、s1/s3等)等。

[0931] 在一些实施例中，翼区和核心由核苷修饰限定，其中翼区包含核心区域不具有的核苷修饰。在一些实施例中，翼区和核心由糖修饰限定，其中翼区包含核心区域不具有的糖修饰。在一些实施例中，糖修饰是2'-修饰。在一些实施例中，糖修饰是2'-OR^1。在一些实施例中，糖修饰是2'-MOE。在一些实施例中，糖修饰是2'-OMe。本公开内容中描述了另外的示例性糖修饰。在一些实施例中，翼区和核心由核苷酸间键合限定，其中翼区包含核心区域不具有的核苷酸间键合类型(例如，天然磷酸酯键合、经修饰的核苷酸间键合类型等)。在一些实施例中，翼区和核心由核苷酸间键合限定，其中翼区具有与核心不同的主链键合的模式。

[0932] 在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有翼区-核心或核心-翼区结构(半聚体)。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心结构。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有核心-翼区结构(另一类半聚体)。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的核心-翼区结构。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构(缺口聚体)。在一些实施例中，所提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心-翼区结构。在一些实施例中，翼区和核心通过糖部分的修饰来限定。在一些实施例中，翼区和核心通过碱基部分的修

饰来限定。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰，所述修饰不存在于在核心区域中。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰，所述修饰与核心区域中的任何糖修饰不同。在一些实施例中，核心区域不具有糖修饰。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰，并且核心区域不具有2'-修饰。在一些实施例中，当存在两个或更多个翼区时，每个翼区由其自身的修饰限定。在一些实施例中，每个翼区具有其自身特征性糖修饰。在一些实施例中，每个翼区具有与其核心区域相区别的相同特征性糖修饰。在一些实施例中，每个翼区糖部分具有相同的修饰。在一些实施例中，每个翼区糖部分具有相同的2'-修饰。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同的2'-修饰，但是第一翼区区域中共同的2'-修饰可与第二翼区中的共同的2'-修饰相同或不同。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同的2'-修饰，并且第一翼区区域中共同的2'-修饰与第二翼区区域中共同的2'-修饰相同。在一些实施例中，翼区区域中的每个糖部分具有相同的2'-修饰，并且第一翼区区域中共同的2'-修饰与第二翼区区域中共同的2'-修饰不同。

[0933] 在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是反义寡核苷酸(例如，chiromersen)。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是siRNA寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸，其可为反义寡核苷酸、安塔夠妙、微小RNA、前微小RNA、antimir、supermir、核酶、U1衔接子、RNA活化剂、RNAi试剂、诱饵寡核苷酸、三链体形成寡核苷酸、适体或佐剂。在某些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有反义寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有安塔夠妙寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有微小RNA寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有前微小RNA寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有antimir寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有supermir寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有核酶寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有U1衔接子寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有RNA活化剂寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有RNAi试剂寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有诱饵寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有三链体形成寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有适体寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物具有佐剂寡核苷酸。

[0934] 在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有包括一个或多个经修饰的主链键合、碱基和/或糖的寡核苷酸。

[0935] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含三个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含四个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含五个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含5个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含6个或更多个

手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含7个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含8个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含9个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含10个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含11个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含12个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含13个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含14个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含15个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含16个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含17个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含18个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含19个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含20个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含21个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含22个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含23个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含24个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型包含25个或更多个手性、经修饰的磷酸酯键合。

[0936] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含至少5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％的手性、经修饰的磷酸酯键合。示例性的此类手性、经修饰的磷酸酯键合在上文和本文中进行描述。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含至少5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％的以Sp构型的手性、经修饰的磷酸酯键合。

[0937] 在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约80％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约85％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约90％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约91％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约92％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约93％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约94％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约95％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约96％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约97％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂具有大于约98％的立体化学纯度。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯

的)制剂具有大于约99%的立体化学纯度。在一些实施例中,此类所提供的纯度可具有一种或多种手性核苷酸间键合,组合物是部分手性控制的。

[0938] 在一些实施例中,手性、经修饰的磷酸酯键合是手性硫代磷酸酯键合,即硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中,所有手性、经修饰的磷酸酯键是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约10、20、30、40、50、60、70、80或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。

[0939] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约10、20、30、40、50、60、70、80或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。

[0940] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约10、20、30、40、50、60、70、80或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有R_p构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些

实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的小于约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合,其中所有核苷酸间键合都是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[0941] 在一些实施例中,手性硫代磷酸酯核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯二酯键合。在一些实施例中,每个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合独立地为手性硫代磷酸酯二酯键合。在一些实施例中,每个核苷酸间键合独立地为手性硫代磷酸酯二酯键合。在一些实施例中,每个核苷酸间键合独立地为手性硫代磷酸酯二酯键合,并且仅一个是Rp。

[0942] 在一些实施例中,所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是含有一个或多个经修饰的碱基的寡核苷酸。在一些实施例中,所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是不含经修饰的碱基的寡核苷酸。示例性此类经修饰的碱基在上文和本文中进行描述。

[0943] 在一些实施例中,寡核苷酸包含手性控制的至少一个核苷酸间键合(例如以Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个核苷酸间键合(其为以Sp构型的手性控制的硫代磷酸酯)和非手性的至少一个核苷酸间键合(例如磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。

[0944] 在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少二个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少三个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少四个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少五个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少六个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少七个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少八个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少九个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含至少十个天然磷酸酯键合。

[0945] 在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含两个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含三个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含四个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含五个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含六个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含七个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含八个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含九个天然磷酸酯键合。在一些实施例中,所提供的组合物的寡核苷酸包含

十个天然磷酸酯键合。

[0946] 在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少两个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少三个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少四个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少五个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少六个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少七个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少八个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少九个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含至少十个连续的天然磷酸酯键合。

[0947] 在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含两个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含三个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含四个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含五个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含六个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含七个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含八个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含九个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含十个连续的天然磷酸酯键合。

[0948] 在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少8个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少9个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少10个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少11个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少12个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少13个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少14个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少15个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少16个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少17个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少18个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少19个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少20个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少21个碱基的共同碱

基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少22个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少23个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少24个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少25个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂是具有至少30、35、40、45、50、55、60、65、70或75个碱基的共同碱基序列的寡核苷酸。

[0949] 在一些实施例中，所提供的组合物包含含有一个或多个残基的寡核苷酸，所述残基在糖部分处是经修饰的。在一些实施例中，所提供的组合物包含含有一个或多个残基的寡核苷酸，所述残基在糖部分的2'位置处是经修饰的(在本文中称为“2'-修饰”)。示例性此类修饰在上文和本文中进行描述，并且包括但不限于2'-OMe、2'-MOE、2'-LNA、2'-F、FRNA、FANA、S-cEt等。在一些实施例中，所提供的组合物包含含有一个或多个残基的寡核苷酸，所述残基是2'-修饰的。例如，在一些实施例中，所提供的寡核苷酸含有一个或多个残基，其为2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)修饰的残基。在一些实施例中，所提供的组合物包含不含有任何2'-修饰的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的组合物是不含有任何2'-MOE残基的寡核苷酸。即，在一些实施例中，所提供的寡核苷酸不是MOE修饰的。本公开内容中描述了另外的示例性糖修饰。

[0950] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心或核心-翼区的一般基序(半聚体，在本文中一般也分别表示为X-Y或Y-X)。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区的一般基序(缺口聚体，在本文中一般也表示为X-Y-X)。在一些实施例中，每个翼区区域独立地含有具有特定修饰的一个或多个残基，所述修饰不存在于核心“Y”部分。在一些实施例中，每个翼区区域独立地含有具有特定核苷修饰的一个或多个残基，所述修饰不存在于核心“Y”部分。在一些实施例中，每个翼区区域独立地含有具有特定碱基修饰的一个或多个残基，所述修饰不存在于核心“Y”部分。在一些实施例中，每个翼区区域独立地含有具有特定糖修饰的一个或多个残基，所述修饰不存在于核心“Y”部分。示例性糖修饰是本领域广泛已知的。在一些实施例中，糖修饰是选自US9006198中描述的那些修饰的修饰，所述糖修饰以引用的方式并入本文。本公开内容中描述了另外的示例性糖修饰。在一些实施例中，每个翼区含有具有2'-修饰的一个或多个残基，所述2'-修饰不存在于核心部分中。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1，其中R^1如本公开内容中所定义且描述的。

[0951] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序、或表示为Y-X的核心-翼区基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的糖修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的糖修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是特定类型的糖修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的糖修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序、或表示为Y-X的核心-翼区基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的

残基不是相同特定类型的2'-修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为Y-X的核心-翼区基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为Y-X的核心-翼区基序，其中在“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是特定类型的2'-修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。例如，在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是2'-MOE修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基不是2'-MOE修饰的残基。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序，其中在每个“X”部分处的残基是2'-MOE修饰的残基，并且在核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。相关领域的技术人员将认识到，在此类X-Y、Y-X和/或X-Y-X基序的背景下考虑了上文和本文所述的所有此类2'-修饰。

[0952] 在一些实施例中，翼区具有一个或多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有两个或多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有三个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有四个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有五个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有六个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有七个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有八个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有九个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有十个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有11个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有12个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有13个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有14个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有15个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有16个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有17个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有18个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有19个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有十个或更多个碱基的长度。

[0953] 在一些实施例中，翼区具有一个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有两个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有三个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有四个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有五个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有六个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有七个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有八个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有九个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有十个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有11个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有12个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有13个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有14个碱基

的长度。在一些实施例中，翼区具有15个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有16个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有17个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有18个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有19个碱基的长度。在一些实施例中，翼区具有十个碱基的长度。

[0954] 在一些实施例中，翼区包含一个或多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含一个或多个手性核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含一个或多个手性核苷酸间键合和两个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区包含一个或多个手性核苷酸间键合和两个或更多个天然磷酸酯键合，其中两个或更多个天然磷酸酯键合是连续的。在一些实施例中，翼区不包含手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区键合是天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区不包含磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区独立地为手性核苷酸间键合。

[0955] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合和两个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合和两个或更多个天然磷酸酯键合，其中两个或更多个天然磷酸酯键合是连续的。

[0956] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少两个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少三个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少四个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少五个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少六个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少七个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少八个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少九个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少十个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少11个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少12个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少13个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少14个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少15个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少16个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少17个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少18个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少19个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少20个手性核苷酸间键合。

[0957] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含两个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含三个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含四个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含五个手性核苷酸间键合。在一些实

施例中，每个翼区区域独立地包含六个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含七个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含八个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含九个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含十个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含11个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含12个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含13个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含14个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含15个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含16个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含17个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含18个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含19个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含20个手性核苷酸间键合。

[0958] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少一个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少两个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少三个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少四个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少五个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少六个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少七个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少八个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少九个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少十个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少11个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少12个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少13个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少14个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少15个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少16个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少17个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少18个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少19个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少20个连续的手性核苷酸间键合。

[0959] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含两个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含三个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含四个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含五个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含六个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含七个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含八个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含九个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含十个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含11个

连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含12个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含13个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含14个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含15个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含16个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含17个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含18个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含19个连续的手性核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含20个连续的手性核苷酸间键合。

[0960] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少两个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少三个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少四个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少五个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少六个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少七个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少八个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少九个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少十个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少11个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少12个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少13个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少14个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少15个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少16个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少17个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少18个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少19个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少20个天然磷酸酯键合。

[0961] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含两个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含三个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含四个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含五个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含六个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含七个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含八个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含九个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含十个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含11个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含12个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含13个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含14个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含15个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含16个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含17个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含18个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含19个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含20个天然磷酸酯键合。

[0962] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少一个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少两个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少三个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少四个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少五个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少六个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少七个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少八个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少九个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少十个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少11个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少12个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少13个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少14个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少15个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少16个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少17个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少18个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少19个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含至少20个连续的天然磷酸酯键合。

[0963] 在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含一个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含两个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含三个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含四个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含五个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含六个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含七个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含八个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含九个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含十个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含11个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含12个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含13个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含14个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含15个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含16个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含17个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含18个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含19个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个翼区区域独立地包含20个连续的天然磷酸酯键合。

[0964] 在一些实施例中，翼区位于核心的5’末端(5’末端翼区)。在一些实施例中，翼区位于核心的3’末端(3’末端翼区)。

[0965] 在一些实施例中，5’末端翼区包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，3’末端翼区包含一个或多个经修饰的核苷

酸间键合和一个或多个天然磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，每个翼区独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯核苷酸间键合。

[0966] 在一些实施例中，5’末端翼区包含具有一个或多个天然磷酸酯键合的经修饰的核苷酸间键合，所述天然磷酸酯键合连接5’末端翼区中的经修饰的核苷酸间键合之后(对于3’末端)的两个或更多个核苷。例如，5’末端翼区mG*SmGmCmAmC包含经修饰的核苷酸间键合(mG＊SmG)，其在5’末端翼区中的经修饰的核苷酸间键合之后具有连接四个核苷的三个天然磷酸酯键合(mGmCmAmC)。在一些实施例中，5’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，其随后为一个或多个天然磷酸酯键合和/或一个或多个经修饰的核苷酸间键合，其随后为5’末端翼区中的一个或多个天然磷酸酯键合(例如，mG*SmG*SmCmAmC中的mG＊SmG and mG＊SmC)。在一些实施例中，5’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，其随后为5’末端翼区中的一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，5’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，随后为5’末端翼区中的一个或多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，5’末端翼区包含在其3’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合。例如，5’末端翼区mG*SmGmCmAmC具有在其3’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合(mG*SmGmCmAmC)。

[0967] 在一些实施例中，3’末端翼区包含具有一个或多个天然磷酸酯键合的经修饰的核苷酸间键合，所述天然磷酸酯键合连接3’末端翼区中的经修饰的核苷酸间键合之前(对于5’末端)的两个或更多个核苷。例如，3’末端翼区mAmCmUmU*SmC包含经修饰的核苷酸间键合(mU＊SmC)，其在3’末端翼区中的经修饰的核苷酸间键合之前具有连接四个核苷的三个天然磷酸酯键合(mAmCmUmU)。在一些实施例中，3’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，其之前为一个或多个天然磷酸酯键合和/或一个或多个经修饰的核苷酸间键合，其之前为3’末端翼区中的一个或多个天然磷酸酯键合(例如，mAmCmU*SmU*SmC中的mU＊SmU and mU＊SmC)。在一些实施例中，3’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，其之前为3’末端翼区中的一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，3’末端翼区包含经修饰的核苷酸间键合，其之前为3’末端翼区中的一个或多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，3’末端翼区包含在其5’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合。例如，具有mAmCmUmU*SmC结构的3’末端翼区具有在其5’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合(mAmCmUmU*SmC)。

[0968] 在一些实施例中，一个或多个是一个。在一些实施例中，一个或多个是两个。在一些实施例中，一个或多个是三个。在一些实施例中，一个或多个是四个。在一些实施例中，一个或多个是五个。在一些实施例中，一个或多个是六个。在一些实施例中，一个或多个是七个。在一些实施例中，一个或多个是八个。在一些实施例中，一个或多个是九个。在一些实施例中，一个或多个是十个。在一些实施例中，一个或多个是至少一个。在一些实施例中，一个或多个是至少两个。在一些实施例中，一个或多个是至少三个。在一些实施例中，一个或多个是至少四个。在一些实施例中，一个或多个是至少五个。在一些实施例中，一个或多个是至少六个。在一些实施例中，一个或多个是至少七个。在一些实施例中，一个或多个是至少八个。在一些实施例中，一个或多个是至少九个。在一些实施例中，一个或多个是至少十个。

[0969] 在一些实施例中，翼区仅包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，5’末端翼区仅包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，5’末端翼区仅包含在翼区的5’末端处的一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，5’末端翼区仅包含在翼区的5’末端处的一个手性核苷酸间键合，并且手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，5’末端翼区仅包含在翼

区的5’末端处的一个手性核苷酸间键合，并且手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，3’末端翼区仅包含在翼区的3’末端处的一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，3’末端翼区仅包含在翼区的3’末端处的一个手性核苷酸间键合，并且手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，3’末端翼区仅包含在翼区的3’末端处的一个手性核苷酸间键合，并且手性核苷酸间键合是Sp。

[0970] 在一些实施例中，翼区包含两个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区内的所有磷酸酯键合都是连续的，并且翼区内的任何两个磷酸酯键合之间不存在非磷酸酯键合。

[0971] 在一些实施例中，当描述键合例如键合化学、键合立体化学等时，连接翼区和核心的键合被视为核心的部分。

[0972] 在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的5’-核苷酸间键合是经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的5’-核苷酸间键合是具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的5’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的5’-核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的5’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个5’-核苷酸间键合是经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个5’-核苷酸间键合是具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个5’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个5’-核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个5’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯三酯键合。

[0973] 在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的3’-核苷酸间键合是经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的3’-核苷酸间键合是具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的3’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的3’-核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的3’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个3’-核苷酸间键合是经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个3’-核苷酸间键合是具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个3’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个3’-核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个3’-核苷酸间键合是硫代磷酸酯三酯键合。

[0974] 在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的两个核苷酸间键合均为经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的两个核苷酸间键合均为具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的两个核苷酸间键合均为硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的两个核苷酸间键合均为被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的两个核苷酸间键合均为硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个核苷酸间键合是经修饰的键合。在一些实施例中，与不含2’-修饰的糖部分连接的每个核苷酸间键合

是具有式I结构的键合。在一些实施例中，与不含2'-修饰的糖部分连接的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2'-修饰的糖部分连接的每个核苷酸间键合是被取代的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，与不含2'-修饰的糖部分连接的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯三酯键合。

[0975] 在一些实施例中，不含2'-修饰的糖部分是在天然DNA核苷中发现的糖部分。

[0976] 在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，5'末端翼区仅包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，5'末端翼区仅包含在翼区的5'末端处的一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，3'末端翼区仅包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，3'末端翼区仅包含在翼区的3'末端处的一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，每个翼区仅包含一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，对于翼区-核心-翼区结构，每个翼区仅包含一个手性核苷酸间键合，其中5'末端翼区仅包含在其5'末端处的一个手性核苷酸间键合；并且3'末端翼区仅包含在其3'末端处的一个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，5'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，5'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，3'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，3'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，5'翼区和3'翼区两者中唯一的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，5'翼区和3'翼区两者中唯一的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，5'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Sp，并且3'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，5'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Rp，并且3'翼区中唯一的手性核苷酸间键合是Sp。

[0977] 在一些实施例中，翼区包含两个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区仅包含两个手性核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区仅包含两个手性核苷酸间键合和两个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区仅包含两个手性核苷酸间键合和两个或更多个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区仅包含两个手性核苷酸间键合和两个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，翼区仅包含两个手性核苷酸间键合和三个连续的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，5'翼区(对于核心)仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其5'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，5'翼区(对于核心)仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其5'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有两个或更多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，3'翼区(对于核心)仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其3'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，3'翼区(对于核心)仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其3'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有两个或更多个天然磷酸酯键合。

[0978] 在一些实施例中，5'翼区仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其5'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有一个或多个天然磷酸酯键合，并且3'末端仅包含在其3'末端处的一个核苷酸间键合。在一些实施例中，5'翼区(对于核心)仅包含两个手性核苷酸间键合，一个在其5'末端处，并且另一个在其3'末端处，其间具有两个或更多个天然磷酸酯键合，并且3'翼区仅包含在其3'末端处的一个核苷酸间键合。在一些实施例中，每个手性核苷酸间键合独立地具有其自身的立体化学。在一些实施例中，5'翼区中的两个手性核苷酸间

键合均具有相同的立体化学。在一些实施例中，5’翼区中的两个手性核苷酸间键合均具有不同的立体化学。在一些实施例中，5’翼区中的两个手性核苷酸间键合均为Rp。在一些实施例中，5’翼区中的两个手性核苷酸间键合均为Sp。在一些实施例中，5’翼区和3’翼区中的手性核苷酸间键合具有相同的立体化学。在一些实施例中，5’翼区和3’翼区中的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，5’翼区和3’翼区中的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，5’翼区和3’翼区中的手性核苷酸间键合具有不同的立体化学。

[0979] 在一些实施例中，手性、经修饰的磷酸酯键合是手性硫代磷酸酯键合，即硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域包含至少5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，所有手性、经修饰的磷酸酯键是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域的至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约10％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约20％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约30％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约40％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。

[0980] 在一些实施例中，翼区区域的至少约1个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约2个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约3个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约4个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约5个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约6个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约7个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约8个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约9个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。

[0981] 在一些实施例中，翼区区域的至少约2个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约3个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约4个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约5个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约6个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约7个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约8个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约9个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具

有Sp构象。

[0982] 在一些实施例中，翼区区域的至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约10％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约20％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约30％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约40％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。

[0983] 在一些实施例中，翼区区域的小于约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约10％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约20％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约30％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约40％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的小于约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区区域仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合，其中所有核苷酸间键合都是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[0984] 在一些实施例中，翼区区域的至少约1个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约2个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约3个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约4个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约5个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约6个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约7个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约8个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约9个手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。

[0985] 在一些实施例中，翼区区域的至少约2个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约3个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约4个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具

有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约5个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约6个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约7个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约8个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，翼区区域的至少约9个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。

[0986] 在一些实施例中，翼区包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含两个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含三个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含四个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含五个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含六个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含七个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含八个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含九个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含十个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含11个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含12个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含13个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含14个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含15个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含16个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含17个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含18个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含19个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含20个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含21个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含22个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含23个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含24个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含25个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含30个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含35个或更多个经修饰的糖部分。

[0987] 在一些实施例中，翼区包含一个或多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含两个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含三个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含四个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含五个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含六个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含七个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含八个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含九个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含十个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含11个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含12个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含13个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含14个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含15个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含16个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含17个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含18个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含19个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含20个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含21个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含22个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区

包含23个或更多个2’-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含24个或更多个2’-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含25个或更多个2’-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含30个或更多个2’-修饰的糖部分。在一些实施例中，翼区包含35个或更多个2’-修饰的糖部分。

[0988] 在一些实施例中，翼区包含一个或多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含两个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含三个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含四个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含五个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含六个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含七个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含八个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含九个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含十个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含11个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含12个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含13个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含14个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含15个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含16个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含17个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含18个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含19个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含20个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含21个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含22个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含23个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含24个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含25个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含30个或更多个2’-F。在一些实施例中，翼区包含35个或更多个2’-F。

[0989] 在一些实施例中，翼区包含一个2’-F。在一些实施例中，翼区包含两个2’-F。在一些实施例中，翼区包含三个2’-F。在一些实施例中，翼区包含四个2’-F。在一些实施例中，翼区包含五个2’-F。在一些实施例中，翼区包含六个2’-F。在一些实施例中，翼区包含七个2’-F。在一些实施例中，翼区包含八个2’-F。在一些实施例中，翼区包含九个2’-F。在一些实施例中，翼区包含十个2’-F。在一些实施例中，翼区包含11个2’-F。在一些实施例中，翼区包含12个2’-F。在一些实施例中，翼区包含13个2’-F。在一些实施例中，翼区包含14个2’-F。在一些实施例中，翼区包含15个2’-F。在一些实施例中，翼区包含16个2’-F。在一些实施例中，翼区包含17个2’-F。在一些实施例中，翼区包含18个2’-F。在一些实施例中，翼区包含19个2’-F。在一些实施例中，翼区包含20个2’-F。在一些实施例中，翼区包含21个2’-F。在一些实施例中，翼区包含22个2’-F。在一些实施例中，翼区包含23个2’-F。在一些实施例中，翼区包含24个2’-F。在一些实施例中，翼区包含25个2’-F。在一些实施例中，翼区包含30个2’-F。在一些实施例中，翼区包含35个2’-F。

[0990] 在一些实施例中，翼区包含一个或多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含两个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含三个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含四个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含五个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含六个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含七个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含八个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含九个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含十个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含11个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含12个或更多个连续的2’-F。在一些实施例中，翼区包含13个或更多个连续的2’-F。在一些实施

例中，翼区包含14个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含15个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含16个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含17个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含18个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含19个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含20个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含21个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含22个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含23个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含24个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含25个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含30个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含35个或更多个连续的2'-F。

[0991] 在一些实施例中，翼区包含一个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含两个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含三个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含四个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含五个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含六个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含七个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含八个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含九个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含十个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含11个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含12个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含13个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含14个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含15个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含16个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含17个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含18个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含19个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含20个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含21个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含22个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含23个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含24个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含25个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含30个连续的2'-F。在一些实施例中，翼区包含35个连续的2'-F。

[0992] 在一些实施例中，核心区域具有一个或多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有两个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有三个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有四个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有五个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有六个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有七个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有八个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有九个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有十个或更多个碱基的长度。在一些实施例中，核心区域具有11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有11个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有12个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有13个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有14个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有15个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有16个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有17个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有18个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有19个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有20个或更多个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有大于20个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有2个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有3个碱基的长度。在某些实施例

中，核心区域具有4个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有5个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有6个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有7个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有8个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有9个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有10个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有11个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有12个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有13个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有14个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有15个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有16个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有17个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有18个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有19个碱基的长度。在某些实施例中，核心区域具有20个碱基的长度。

[0993] 在一些实施例中，核心包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心独立地包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个核心键合是经修饰的核苷酸间键合。

[0994] 在一些实施例中，核心包含至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心包含至少两个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少三个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少四个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少五个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少六个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少七个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少八个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少九个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少十个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少11个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少12个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少13个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少14个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少15个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少16个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少17个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少18个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少19个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少20个经修饰的核苷酸间键合。

[0995] 在一些实施例中，核心包含一个或多个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心独立地包含一个或多个手性核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，每个核心键合是手性核苷酸间键合。

[0996] 在一些实施例中，核心包含至少一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心包含至少两个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少三个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少四个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少五个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少六个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少七个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少八个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少九个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少十个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少11个手性核苷酸间键合。在

一些实施例中，核心包含至少12个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少13个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少14个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少15个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少16个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少17个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少18个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少19个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含至少20个手性核苷酸间键合。

[0997] 在一些实施例中，核心包含一个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，核心包含两个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含三个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含四个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含五个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含六个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含七个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含八个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含九个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含十个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含11个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含12个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含13个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含14个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含15个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含16个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含17个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含18个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含19个手性核苷酸间键合。在一些实施例中，核心包含20个手性核苷酸间键合。

[0998] 在一些实施例中，核心区域具有主链手性中心的模式，其包含(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和Np各自独立地如本公开内容中所定义且描述的。在一些实施例中，核心区域具有主链手性中心的模式，其包含(Sp)m(Rp)n，(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，核心区域具有包含(Sp)m(Rp)n的主链手性中心的模式。在一些实施例中，核心区域具有包含(Sp)m(Rp)n的主链手性中心的模式，其中m＞2且n为1。在一些实施例中，核心区域具有包含(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式。在一些实施例中，核心区域具有包含(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中m＞2且n为1。在一些实施例中，核心区域具有包含(Np)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式。在一些实施例中，核心区域具有包含(Np)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中m＞2且n为1。在一些实施例中，核心区域具有包含(Np)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中t＞2、m＞2且n为1。在一些实施例中，核心区域具有包含(Sp)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式。在一些实施例中，核心区域具有包含(Sp)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中m＞2且n为1。在一些实施例中，核心区域具有包含(Sp)t(Rp)n(Sp)m的主链手性中心的模式，其中t＞2、m＞2且n为1。除了其它以外，本公开内容证实，在一些实施例中，此类模式可提供和/或增强靶序列(例如RNA序列)的受控切割、改善的切割速率、选择性等。主链手性中心的示例性模式在本公开内容中描述。

[0999] 在一些实施例中，核心区域中至少60％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少65％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少66％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少67％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少70％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少75％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少80％的手

性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少85％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少90％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中至少95％的手性核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，核心区域中的每个手性核苷酸间键合是Sp。

[1000] 在一些实施例中，至少1个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少2个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少3个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少4个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少5个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少6个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少7个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少8个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少9个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少10个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少11个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少12个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少13个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少14个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少15个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少16个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少17个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少18个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少19个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少20个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少21个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，至少两个核心区域核苷酸间键合是Sp。在一些实施例中，Sp核苷酸间键合是连续的。

[1001] 在一些实施例中，核心区域中至少60％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少65％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少66％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少67％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少70％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少75％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少80％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中至少85％的手性核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，核心区域中的每个手性核苷酸间键合是Rp。

[1002] 在一些实施例中，至少1个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少2个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少3个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少4个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少5个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少6个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少7个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少8个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少9个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少10个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少11个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少12个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少13个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少14个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少15个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少16个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少17个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少18个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少19个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少20个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，至少21个核心区域核苷酸间

键合是Rp。在一些实施例中，至少两个核心区域核苷酸间键合是Rp。在一些实施例中，Rp核苷酸间键合是连续的。

[1003] 在一些实施例中，核心包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含两个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含三个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含四个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含五个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含六个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含七个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含八个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含九个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含十个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含11个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含12个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含13个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含14个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含15个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含16个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含17个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含18个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含19个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含20个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含21个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含22个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含23个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含24个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含25个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含30个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含35个或更多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OMe。

[1004] 在一些实施例中，核心包含一个或多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含两个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含三个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含四个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含五个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含六个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含七个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含八个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含九个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含十个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含11个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含12个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含13个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含14个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含15个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含16个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含17个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含18个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含19个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含20个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含21个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含22个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含23个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含24个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含25个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含30个或更多个2'-修饰的糖部分。在一些实施例中，核心包含35个或更多个2'-修饰的

糖部分。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR^1。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OMe。

[1005] 在一些实施例中，翼区-核心-翼区(即，X-Y-X)基序在数字上表示为例如5-10-4，意指位于核心的5'末端的翼区为长度5个碱基，核心区域为长度10个碱基，并且位于核心的3'末端的翼区区域为长度4个碱基。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序是例如以下的任一种：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和6-9-2等。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序为5-10-5。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序为7-7-6。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序为8-7-5。

[1006] 在一些实施例中，翼区-核心基序为5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。在一些实施例中，核心-翼区基序为5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。

[1007] 在一些实施例中，具有此类翼区-核心-翼区(即，X-Y-X)基序的所提供的寡核苷酸的核苷间键合都是手性、经修饰的磷酸酯键合。在一些实施例中，具有此类翼区-核心-翼区(即，X-Y-X)基序的所提供的寡核苷酸的核苷间键合都是手性、硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，具有此类翼区-核心-翼区基序的所提供的寡核苷酸的手性核苷酸间键合是至少约10、20、30、40、50、50、70、80或90％的手性、经修饰的磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，具有此类翼区-核心-翼区基序的所提供的寡核苷酸的手性核苷酸间键合是至少约10、20、30、40、50、60、70、80或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，具有此类翼区-核心-翼区基序的所提供的寡核苷酸的手性核苷酸间键合是至少约10、20、30、40、50、50、70、80或90％的Sp构象的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[1008] 在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的每个翼区区域任选地含有手性、经修饰的磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的每个翼区区域任选地含有手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的每个翼区区域含有手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的两个翼区区域具有相同的核苷酸间键合立体化学。在一些实施例中，两个翼区区域具有不同的核苷酸间键合立体化学。在一些实施例中，翼区中的每个核苷酸间键合独立地为手性核苷酸间键合。

[1009] 在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域任选地含有手性、经修饰的磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域任选地含有手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键合立体化学的重复模式。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是(Sp)mRp or Rp(Sp)m，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是(Sp)mRp or Rp(Sp)m，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是(Sp)mRp，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是Rp(Sp)m，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是(Sp)mRp或Rp(Sp)m，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有

核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是(Sp)mRp，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是Rp(Sp)m，其中m是1-50。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是包含至少33％以S构象的核苷酸间键合的基序。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是包含至少50％以S构象的核苷酸间键合的基序。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是包含至少66％以S构象的核苷酸间键合的基序。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是选自RpRpSp和SpSpRp的重复三联体基序。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是重复RpRpSp。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键合立体化学的重复模式，其中所述重复模式是重复SpSpRp。

[1010] 在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Sp)mRp或Rp(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含Rp(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Sp)mRp。在一些实施例中，m为2。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$Rp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$(Sp)_2Rp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$(Rp)_2Rp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$RpSpRp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$SpRpRp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含$(Sp)_2Rp$。

[1011] 在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)mRp或Rp(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含Rp(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)mRp。在一些实施例中，m为2。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含$Rp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含$(Sp)_2Rp(Sp)_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核

苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Rp)$_2$Rp(Sp)$_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含RpSpRp(Sp)$_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含SpRpRp(Sp)$_2$。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)$_2$Rp。

[1012] 如本文定义的，m为1-50。在一些实施例中，m为1。在一些实施例中，m为2-50。在一些实施例中，m为2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，m为3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，m为4、5、6、7或8。在一些实施例中，m为5、6、7或8。在一些实施例中，m为6、7或8。在一些实施例中，m为7或8。在一些实施例中，m为2。在一些实施例中，m为3。在一些实施例中，m为4。在一些实施例中，m为5。在一些实施例中，m为6。在一些实施例中，m为7。在一些实施例中，m为8。在一些实施例中，m为9。在一些实施例中，m为10。在一些实施例中，m为11。在一些实施例中，m为12。在一些实施例中，m为13。在一些实施例中，m为14。在一些实施例中，m为15。在一些实施例中，m为16。在一些实施例中，m为17。在一些实施例中，m为18。在一些实施例中，m为19。在一些实施例中，m为20。在一些实施例中，m为21。在一些实施例中，m为22。在一些实施例中，m为23。在一些实施例中，m为24。在一些实施例中，m为25。在一些实施例中，m大于25。

[1013] 在一些实施例中，重复模式是(Sp)m(Rp)n，其中n为1-10，并且m独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，重复模式是(Rp)n(Sp)m，其中n为1-10，并且m独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，(Rp)n(Sp)m是(Rp)(Sp)$_2$。在一些实施例中，(Sp)n(Rp)m是(Sp)$_2$(Rp)。

[1014] 在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)m(Rp)n(Sp)t。在一些实施例中，重复模式是(Sp)m(Rp)n(Sp)t，其中n为1-10，t为1-50，并且m如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Sp)m(Rp)n(Sp)t。在一些实施例中，重复模式是(Sp)t(Rp)n(Sp)m，其中n为1-10，t为1-50，并且m如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Sp)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Sp)t(Rp)n(Sp)m。

[1015] 在一些实施例中，重复模式是(Np)t(Rp)n(Sp)m，其中n为1-10，t为1-50，Np独立地

为Rp或Sp，并且m如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，重复模式是(Np)m(Rp)n(Sp)t，其中n为1-10，t为1-50，Np独立地为Rp或Sp，并且m如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型的主链手性中心的模式包含(Np)m(Rp)n(Sp)t。在一些实施例中，本公开内容提供了具有寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸类型在核心区域中的主链手性中心的模式包含(Np)m(Rp)n(Sp)t。在一些实施例中，Np是Rp。在一些实施例中，Np是Sp。在一些实施例中，所有Np都是相同的。在一些实施例中，所有Np都是Sp。在一些实施例中，至少一个Np不同于其它Np。在一些实施例中，t为2。

[1016] 如本文定义的，n为1-10。在一些实施例中，n为1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，n为1。在一些实施例中，n为2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，n为3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，n为4、5、6、7或8。在一些实施例中，n为5、6、7或8。在一些实施例中，n为6、7或8。在一些实施例中，n为7或8。在一些实施例中，n为1。在一些实施例中，n为2。在一些实施例中，n为3。在一些实施例中，n为4。在一些实施例中，n为5。在一些实施例中，n为6。在一些实施例中，n为7。在一些实施例中，n为8。在一些实施例中，n为9。在一些实施例中，n为10。

[1017] 如本文定义的，t为1-50。在一些实施例中，t为1。在一些实施例中，t为2-50。在一些实施例中，t为2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，t为3、4、5、6、7或8。在一些实施例中，t为4、5、6、7或8。在一些实施例中，t为5、6、7或8。在一些实施例中，t为6、7或8。在一些实施例中，t为7或8。在一些实施例中，t为2。在一些实施例中，t为3。在一些实施例中，t为4。在一些实施例中，t为5。在一些实施例中，t为6。在一些实施例中，t为7。在一些实施例中，t为8。在一些实施例中，t为9。在一些实施例中，t为10。在一些实施例中，t为11。在一些实施例中，t为12。在一些实施例中，t为13。在一些实施例中，t为14。在一些实施例中，t为15。在一些实施例中，t为16。在一些实施例中，t为17。在一些实施例中，t为18。在一些实施例中，t为19。在一些实施例中，t为20。在一些实施例中，t为21。在一些实施例中，t为22。在一些实施例中，t为23。在一些实施例中，t为24。在一些实施例中，t为25。在一些实施例中，t大于25。

[1018] 在一些实施例中，m和t中的至少一个大于2。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于3。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于4。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于5。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于6。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于7。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于8。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于9。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于10。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于11。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于12。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于13。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于14。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于15。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于16。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于17。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于18。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于19。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于20。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于21。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于22。在一些实施例中，m和t中的至少一个大于23。

在一些实施例中,m和t中的至少一个大于24。在一些实施例中,m和t中的至少一个大于25。

[1019] 在一些实施例中,m和t中的每一个大于2。在一些实施例中,m和t中的每一个大于3。在一些实施例中,m和t中的每一个大于4。在一些实施例中,m和t中的每一个大于5。在一些实施例中,m和t中的每一个大于6。在一些实施例中,m和t中的每一个大于7。在一些实施例中,m和t中的每一个大于8。在一些实施例中,m和t中的每一个大于9。在一些实施例中,m和t中的每一个大于10。在一些实施例中,m和t中的每一个大于11。在一些实施例中,m和t中的每一个大于12。在一些实施例中,m和t中的每一个大于13。在一些实施例中,m和t中的每一个大于14。在一些实施例中,m和t中的每一个大于15。在一些实施例中,m和t中的每一个大于16。在一些实施例中,m和t中的每一个大于17。在一些实施例中,m和t中的每一个大于18。在一些实施例中,m和t中的每一个大于19。在一些实施例中,m和t中的每一个大于20。

[1020] 在一些实施例中,m和t的和大于3。在一些实施例中,m和t的和大于4。在一些实施例中,m和t的和大于5。在一些实施例中,m和t的和大于6。在一些实施例中,m和t的和大于7。在一些实施例中,m和t的和大于8。在一些实施例中,m和t的和大于9。在一些实施例中,m和t的和大于10。在一些实施例中,m和t的和大于11。在一些实施例中,m和t的和大于12。在一些实施例中,m和t的和大于13。在一些实施例中,m和t的和大于14。在一些实施例中,m和t的和大于15。在一些实施例中,m和t的和大于16。在一些实施例中,m和t的和大于17。在一些实施例中,m和t的和大于18。在一些实施例中,m和t的和大于19。在一些实施例中,m和t的和大于20。在一些实施例中,m和t的和大于21。在一些实施例中,m和t的和大于22。在一些实施例中,m和t的和大于23。在一些实施例中,m和t的和大于24。在一些实施例中,m和t的和大于25。

[1021] 在一些实施例中,n为1,并且m和t中的至少一个大于1。在一些实施例中,n为1,并且m和t各自独立地大于1。在一些实施例中,m>n并且t>n。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_2$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_2$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是SpRp(Sp)$_2$。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是(Np)tRp(Sp)m。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是(Np)$_2$Rp(Sp)m。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是(Rp)$_2$Rp(Sp)m。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_2$Rp(Sp)m。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是RpSpRp(Sp)m。在一些实施例中,(Np)t(Rp)n(Sp)m是SpRpRp(Sp)m。

[1022] 在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是SpRpSpSp。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_2$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_3$Rp(Sp)$_3$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_4$Rp(Sp)$_4$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)tRp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是SpRp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_3$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_4$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)t(Rp)n(Sp)m是(Sp)$_5$Rp(Sp)$_5$。

[1023] 在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_2$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_3$Rp(Sp)$_3$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_4$Rp(Sp)$_4$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)mRp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_2$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_3$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_4$Rp(Sp)$_5$。在一些实施例中,(Sp)m(Rp)n(Sp)t是(Sp)$_5$Rp(Sp)$_5$。

[1024] 在一些实施例中,核心区域包含至少一个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中,翼

区-核心-翼区基序的核心区域包含至少一个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域仅包含一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域基序包含至少两个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少两个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少两个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少三个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少三个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少三个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少三个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[1025] 在一些实施例中，翼区区域包含与核心区域不同的糖部分的2'-修饰。在一些实施例中，翼区区域包含与核心区域不同的相同类型的2'-修饰。在一些实施例中，翼区区域包含不存在于核心区域的2'-F。在一些实施例中，翼区区域包含不存在于核心区域的2'-F的模式。在一些实施例中，翼区区域包括不同于核心区域的2'-F的水平。在一些实施例中，如通过2'-F修饰的数目测量的，水平是绝对的。在一些实施例中，如通过2'-F修饰的百分比测量的，水平是相对的。在一些实施例中，如通过此类2'-修饰的数目和/或百分比测量的，翼区区域与核心区域的不同之处在于它含有较少的核心区域中存在的2'-修饰。在一些实施例中，翼区区域在核心区域中含有较少的2'-OR^1修饰。在一些实施例中，翼区区域在核心区域中含有较少的2'-OMe修饰。在一些实施例中，如通过此类2'-修饰的数目和/或百分比测量的，翼区区域与核心区域的不同之处在于它含有较少的核心区域中存在的未经修饰的糖部分。

[1026] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两个或更多个翼区区域和核心区域，例如，所提供的寡核苷酸可包含翼区-核心-翼区结构。在一些实施例中，每个翼区区域包含与核心区域不同的糖部分的2'-修饰。在一些实施例中，每个翼区区域包含与核心区域不同的相同类型的2'-修饰。在一些实施例中，每个翼区区域包含不存在于核心区域的2'-F。在一些实施例中，每个翼区区域包含不存在于核心区域的2'-F的模式。在一些实施例中，每个翼区区域包括不同于核心区域的2'-F的水平。在一些实施例中，如通过2'-F修饰的数目测量的，水平是绝对的。在一些实施例中，如通过2'-F修饰的百分比测量的，水平是相对的。在一些实施例中，如通过此类2'-修饰的数目和/或百分比测量的，每个翼区区域与核心区域的不同之处在于它含有较少的核心区域中存在的2'-修饰。在一些实施例中，每个翼区区域在核心区域中含有较少的2'-OR^1修饰。在一些实施例中，每个翼区区域在核心区域中含有较少的2'-OMe修饰。在一些实施例中，如通过此类2'-修饰的数目和/或百分比测量的，每个翼区区域与核心区域的不同之处在于它含有较少的核心区域中存在的未经修饰的糖部分。

[1027] 在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个

翼区区域处的残基是2'-OR^1-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-MOE-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-OMe-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-F-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中核心区域中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中所有核苷酸间键合都是硫代磷酸酯键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中所有核苷酸间键合都是手性硫代磷酸酯键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-修饰的残基，核心区域中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基，并且所有核心区域中的核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-OR^1-修饰的残基，核心区域中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基，并且所有核心区域中的核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-MOE修饰的残基，核心区域中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基，并且所有核心区域中的核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个翼区区域处的残基是2'-OMe-修饰的残基，核心区域中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基，并且所有核心区域中的核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯键合。

[1028] 在一些实施例中，在“X”翼区区域处的残基不是2'-MOE修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心基序是其中在“X”翼区区域处的残基不是2'-MOE修饰的残基的基序。在某些实施例中，核心-翼区基序是其中在“X”翼区区域处的残基不是2'-MOE-修饰的残基的基序。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是其中在每个“X”翼区区域处的残基不是2'-MOE-修饰的残基的基序。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰的残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在核心“Y”区中的残基是2'-脱氧核糖核苷残基。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中所有核苷酸间键合都是硫代磷酸酯核苷酸间键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中所有核苷酸间键合都是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在某些实施例中，翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序，其中在每个“X”翼区区域处的残基不是2'-MOE修饰的残基，在核心“Y”区中的残基是2'-脱氧核糖核苷，并且所有核苷酸间键合是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[1029] 在一些实施例中，手性、经修饰的磷酸酯键合是手性硫代磷酸酯键合，即硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，所有手性、经修饰的磷酸酯键是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约

50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Sp构象。

[1030] 在一些实施例中，核心区域的至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约10％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约20％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约30％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约40％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的至少约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。

[1031] 在一些实施例中，核心区域的小于约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约10％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约20％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约30％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约40％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约50％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约60％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约70％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约80％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约90％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域的小于约95％的手性硫代磷酸酯核苷酸间键合具有Rp构象。在一些实施例中，核心区域仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施例中，核心区域仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键合，其中所有核苷酸间键合都是手性硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[1032] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是包含交替嵌段的交替聚体。在一些实施例中，嵌段聚体或交替聚体可通过化学修饰(包括存在或不存在)来限定，例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键合修饰、立体化学等。用于嵌段和/或交替单元的示例性化学修饰、立体化学及其模式包括但不限于本公开内容中描述的那些，例如对于翼区、核心、寡核苷酸等所述的那些。在一些实施例中，嵌段聚体包含..SS..RR..SS..RR..的模式。在一些实施例中，交替聚体包括SRSRSRSR的模式。

[1033] 在一些实施例中，例如翼区、核心、嵌段的主链手性中心的模式包含一个或多个(Rp)p(Sp)x(Rp)q(Sp)y，其中p、x、q、y各自独立地为0-50，p+q＞0，并且x+y＞0。

[1034] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包括重复(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m、或(Sp)t(Rp)n(Sp)m单元。在一些实施例中，重复单元是(Sp)m(Rp)n。在一些实施例中，重复单元是SpRp。在一些实施例中，重复单元是SpSpRp。在一些实施例中，重复单元是SpRpRp。在一些实施例中，重复单元是RpRpSp。在一些实施例中，重复单元是(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，重复单元是(Np)t(Rp)n(Sp)m。在一些实施例中，重复单元是(Sp)t(Rp)n(Sp)m。

[1035] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)x-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp)x-(全Sp)-(Rp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Sp)x-(全Rp)-(Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Sp)-(全Rp)-(Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)x-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)x-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式包含(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[1036] 在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)x-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp)x-(全Sp)-(Rp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Sp)x-(全Rp)-(Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Sp)-(全Rp)-(Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)x-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(重复(Sp)m(Rp)n)-(Rp/Sp)。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)x-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)y。在一些实施例中，所提供的主链手性中心模式是(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[1037] 本领域普通技术人员应理解，可通过所提供的组合物和方法靶向靶转录物的各个区域。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含外显子序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子和外显子序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含跨越剪接位点的序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含在以下中发现的序列或包含以下的序列：5'剪接位点、分支点序列(BPS)、聚嘧啶球蛋白束(polypyrimidine tact)(py束)、3'剪接位点、内含子剪接沉默子(ISS)、外显子剪接沉默子(ESS)、内含子剪接增强子(ISE)和/或外显子剪接增强子。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列是内含子序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列是外显子序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列是跨越剪接位点的序列。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的序列是在以下中发现的序列或包含以下的序列：5'剪接位点、分支点序列(BPS)、聚嘧啶球蛋白束(py束)、3'剪接位点、内含子剪接沉默子(ISS)、外显子剪接沉默子(ESS)、内

含子剪接增强子(ISE)和/或外显子剪接增强子。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的序列是在以下中发现的序列:分支点序列(BPS)、聚嘧啶球蛋白束(py束)、内含子剪接沉默子(ISS)、外显子剪接沉默子(ESS)、内含子剪接增强子(ISE)和/或外显子剪接增强子。

[1038] 如本领域普通技术人员应理解的,所提供的寡核苷酸和组合物尤其可靶向大量核酸聚合物。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸和组合物可靶向核酸序列的转录物,其中所述寡核苷酸的共同的碱基序列(例如,寡核苷酸类型的碱基序列)包含或是与转录物的序列互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含与靶序列互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列是与靶序列互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含或是与靶序列100%互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含与靶序列100%互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列是与靶序列100%互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列包含或是与靶序列互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列包含与靶序列互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列是与靶序列互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列包含或是与靶序列100%互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列包含与靶序列100%互补的序列。在一些实施例中,核心中的共同的碱基序列是与靶序列100%互补的序列。

[1039] 在一些实施例中,如本公开内容中所述,所提供的寡核苷酸和组合物可提供新的切割模式、更高的切割速率、更高的切割程度、更高的切割选择性等。在一些实施例中,所提供的组合物可选择性地压制(例如,切割)来自靶核酸序列的转录物,其具有受试者或群体内存在的一个或多个相似序列、靶及其相似序列中的每一个含有特定的核苷酸特征序列元件,其限定相对于相似序列的靶序列。在一些实施例中,例如,靶序列是野生型等位基因或基因的拷贝,并且相似序列是具有非常相似的碱基序列的序列,例如具有SNP、突变等的序列。

[1040] 在一些实施例中,相似序列与靶序列具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性。在一些实施例中,靶序列是包含一个或多个突变和/或SNP的核酸序列的致病拷贝,并且相似序列是非致病性拷贝(野生型)。在一些实施例中,靶序列包含突变,其中相似序列是相应的野生型序列。在一些实施例中,靶序列是突变型等位基因,而相似序列是野生型等位基因。在一些实施例中,靶序列包含与致病性等位基因相关的SNP,而相似序列包含与致病性等位基因不相关的相同SNP。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同的碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域相差小于5、小于4、小于3、小于2、或仅1个碱基对。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域仅在突变位点或SNP位点处与相似序列的相应区域不同。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域仅在突变位点处与相似序列的相应区域不同。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域仅在SNP位点处与相似序列的相应区域不同。

[1041] 在一些实施例中,共同的碱基序列包含或是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基

序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与特征序列元件100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含与特征序列元件100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是与特征序列元件100％互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列包含或是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列包含与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列包含或是与特征序列元件100％互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列包含与特征序列元件100％互补的序列。在一些实施例中，核心中的共同的碱基序列是与特征序列元件100％互补的序列。

[1042] 除了其它以外，本公开内容认识到碱基序列可对寡核苷酸性质具有影响。在一些实施例中，当具有碱基序列的寡核苷酸用于压制靶时，例如通过涉及RNA酶H的途径，碱基序列可对靶的切割模式具有影响：例如，图33证实结构相似(所有硫代磷酸酯键合、所有立体无规)寡核苷酸具有不同的序列可具有不同的切割模式。在一些实施例中，非立体无规的寡核苷酸组合物的共同的碱基序列(例如，本公开内容中所提供的某些寡核苷酸组合物)是这样的碱基序列，当应用于DNA寡核苷酸组合物或立体无规全硫代磷酸酯寡核苷酸组合物时，DNA的切割模式(DNA切割模式)和/或立体无规全硫代磷酸酯(立体无规切割模式)组合物具有在特征序列元件内或其附近的切割位点。在一些实施例中，在其内或附近的切割位点在与共同序列的核心区域互补的序列内。在一些实施例中，在其内或附近的切割位点在与共同序列的核心区域100％互补的序列内。

[1043] 在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在特征序列元件内或其附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在特征序列元件内的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在特征序列元件附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在特征序列元件的突变或SNP附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在突变附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其DNA切割模式中具有在SNP附近的切割位点的碱基序列。

[1044] 在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在特征序列元件内或其附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在特征序列元件内的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在特征序列元件附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在特征序列元件的突变或SNP附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在突变附近的切割位点的碱基序列。在一些实施例中，共同的碱基序列是在其立体无规切割模式中具有在SNP附近的切割位点的碱基序列。

[1045] 在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与核酸序列互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与核酸序列100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与致病性核酸序列互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与致病性核酸序列100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与致病

性核酸序列的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将致病性核酸序列与非致病性核酸序列区别开。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与致病性核酸序列的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将致病性核酸序列与非致病性核酸序列区别开。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与疾病相关的核酸序列互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与疾病相关的核酸序列100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与疾病相关的核酸序列的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将疾病相关的核酸序列与非疾病相关的核酸序列区别开。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与疾病相关的核酸序列的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将疾病相关的核酸序列与非疾病相关的核酸序列区别开。

[1046] 在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与基因互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与基因100％互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与基因的特征序列元件互补的序列，所述特征序列将基因与基因共享同源性的相似序列区别开。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与基因的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列将基因与基因共享同源性的相似序列区别开。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与靶基因的特征序列元件互补的序列，所述特征序列包含在基因的其它拷贝中未发现的突变，例如基因的野生型拷贝、基因的另一个突变体拷贝等。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与靶基因的特征序列元件100％互补的序列，所述特征序列包含在基因的其它拷贝中未发现的突变，例如基因的野生型拷贝、基因的另一个突变体拷贝等。

[1047] 在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与包含SNP的序列互补的序列。在一些实施例中，共同的碱基序列包含或是与包含SNP的序列互补的序列，并且共同的碱基序列与疾病相关的SNP 100％互补。

[1048] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中的手性核苷酸间键合具有式I的结构。在一些实施例中，手性核苷酸间键合是硫代磷酸酯。在一些实施例中，所提供的组合物的单一寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键合独立地具有式I的结构。在一些实施例中，所提供的组合物的单一寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键合是硫代磷酸酯。

[1049] 在一些实施例中，本公开内容的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中，本公开内容的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的碱基部分。如本领域普通技术人员已知并且在本公开内容中描述的，可将各种修饰引入糖和/或部分中。例如，在一些实施例中，修饰是US9006198、WO2014/012081和WO/2015/107425中描述的修饰，其中每个的糖和碱基修饰以引用的方式并入本文。

[1050] 在一些实施例中，糖修饰是2'-修饰。通常使用的2'-修饰包括但不限于2'-OR^1，其中R^1不是氢。在一些实施例中，修饰是2'-OR，其中R为任选地被取代的脂肪族。在一些实施例中，修饰是2'-OMe。在一些实施例中，修饰是2'-O-MOE。在一些实施例中，本公开内容证实特定手性纯核苷酸间键合的包含和/或定位可提供与通过使用经修饰的主链键合、碱基和/或糖实现的稳定性改善可比较或更好的稳定性改善。在一些实施例中，所提供的组合物的所提供的单一寡核苷酸没有在糖上的修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的所提供的单一寡核苷酸没有在糖的2'位置上的修饰(即，在2'位置的两个基团是-H/-H或-H/-OH)。在一些实施例中，所提供的组合物的所提供的单一寡核苷酸不具有任何2'-MOE修饰。

[1051] 在一些实施例中,2'-修饰是将糖部分的2'-碳连接至糖部分的另一个碳的-O-L-或-L-。在一些实施例中,2'-修饰是将糖部分的2'-碳连接至糖部分的4'-碳的-O-L-或-L-。在一些实施例中,2'-修饰是S-cEt。在一些实施例中,经修饰的糖部分是LNA部分。

[1052] 在一些实施例中,2'-修饰是-F。在一些实施例中,2'-修饰是FANA。在一些实施例中,2'-修饰是FRNA。

[1053] 在一些实施例中,糖修饰是5'-修饰,例如,R-5'-Me、S-5'-Me等。

[1054] 在一些实施例中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施例中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[1055] 在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或非环状部分替换糖部分。示例性此类部分是本领域广泛已知的,包括但不限于吗啉代(任选地具有其二氨基磷酸酯键合)、二醇核酸等中使用的那些部分。

[1056] 在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约25%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约30%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约35%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约40%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约45%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约50%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约55%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约60%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约65%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约70%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约75%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约80%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约85%的其核苷酸间键合。在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸在Sp构象中具有至少约90%的其核苷酸间键合。

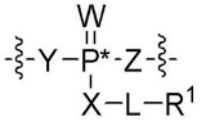
[1057] 在一些实施例中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其具有高粗纯度和高非对映异构体纯度。在一些实施例中,本公开内容提供了具有高粗纯度的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,本公开内容提供了具有高非对映异构体纯度的手性控制的寡核苷酸组合物。

[1058] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸类型的基本上纯的制剂,因为所述组合物中不具有寡核苷酸类型的寡核苷酸是来自所述寡核苷酸类型的制备过程的杂质,在某些情况下,在某些纯化程序后的杂质。

[1059] 在一些实施例中,本公开内容提供了寡核苷酸,其包含关于组合物内的手性键合磷的一个或多个非对映异构纯的核苷酸间键合。在一些实施例中,本公开内容提供了包含具有式I结构的非对映异构纯的一个或多个核苷酸间键合的寡核苷酸。在一些实施例中,本公开内容提供了包含关于手性键合磷的一个或多个非对映异构纯的核苷酸间键合、以及一

个或多个磷酸二酯键合的寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I结构的非对映异构纯的一个或多个核苷酸间键合、以及一个或多个磷酸二酯键合的寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I-c结构的非对映异构纯的一个或多个核苷酸间键合、以及一个或多个磷酸二酯键合的寡核苷酸。在一些实施例中，通过使用如本专利申请中所述的立体选择性寡核苷酸合成来制备此类寡核苷酸，以形成关于手性键合磷的预先设计的非对映异构纯的核苷酸间键合。

[1060] 在某些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有式I的结构：

[1061] 

(I)

[1062] 其中每个变量如下文所定义且描述的。在一些实施例中，具有式I的键合是手性的。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸，并且其中所述寡核苷酸内具有式I的个别核苷酸间键合具有相对于彼此不同的P修饰。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸，并且其中所述寡核苷酸内具有式I的个别核苷酸间键合具有相对于彼此不同的-X-L-R^1。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸，并且其中所述寡核苷酸内具有式I的个别核苷酸间键合具有相对于彼此不同的X。在一些实施例中，本公开内容提供了包含具有式I的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸，并且其中所述寡核苷酸内具有式I的个别核苷酸间键合具有相对于彼此不同的-L-R^1。

[1063] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是手性控制的组合物中具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，并且手性控制的寡核苷酸具有该类型。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中包含预定水平的多种寡核苷酸的寡核苷酸，所述多种寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链手性中心模式，并且手性控制的寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的主链键合模式和共同的主链手性中心模式。

[1064] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的个别核苷酸间键合中的至少两个具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P修饰。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的个别核苷酸间键合中的至少两个具有相对于彼此不同的立体化学，并且其中所述手性控制的寡核苷酸的至少一部分结构的特征在于交替立体化学的重复模式。

[1065] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的个别核苷酸间键合中的至少两个具有相对于彼此不同的P修饰，因为它们在其-XLR^1部分中具有不同的X原子，和/或它们在其-XLR^1部分中具有不同的L基团，和/或它们在其-XLR^1部分中具有不同的R^1原子。

[1066] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸内的个别核苷酸间键合中的至少两个具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P修饰，并且所述寡核苷酸具有由下式表示的结构：

[1067] $[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$

[1068] 其中：

[1069] 每个R^{B}独立地表示在键合磷处具有R构型的核苷酸单元的嵌段；

[1070] 每个S^{B}独立地表示在键合磷处具有S构型的核苷酸单元的嵌段；

[1071] n1-ny各自为零或整数，要求是至少一个奇数n和至少一个偶数n必须为非零，使得所述寡核苷酸包括相对于彼此具有不同立体化学的至少两个个别核苷酸间键合；和

[1072] 其中n1-ny的总和在2至200之间，并且在一些实施例中，在选自2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多的下限，以及选自5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190和200的上限之间，所述上限大于所述下限。

[1073] 在一些此类实施例中，每个n具有相同的值；在一些实施例中，每个偶数n具有与每另一个n彼此相同的值；在一些实施例中，每个奇数n具有与每另一个n彼此相同的值；在一些实施例中，至少两个偶数n具有彼此不同的值；在一些实施例中，至少两个奇数n具有彼此不同的值。

[1074] 在一些实施例中，至少两个相邻的n彼此相等，使得所提供的寡核苷酸包括具有相等长度的S立体化学键合和R立体化学键合的相邻嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括具有相等长度的S和R立体化学键合的重复嵌段。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包括S和R立体化学键合的重复嵌段，其中至少两个此类嵌段具有彼此不同的长度；在一些此类实施例中，每个S立体化学嵌段具有相同的长度，并且具有与每个R立体化学长度不同的长度，所述每个R立体化学可任选地具有彼此相同的长度。

[1075] 在一些实施例中，至少两个跳读的相邻n彼此相等，使得所提供的寡核苷酸包括第一立体化学键合的至少两个嵌段，其在长度中彼此相等并且被另一立体化学键合的嵌段分开，其中分开嵌段可具有与第一立体化学的嵌段相同的长度或不同的长度。

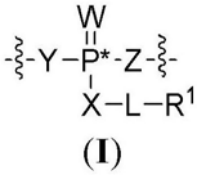
[1076] 在一些实施例中，在所提供的寡核苷酸末端处于键合嵌段相关的n具有相同的长度。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有相同键合立体化学的末端嵌段。在一些此类实施例中，末端区段通过另一键合立体化学的中间嵌段彼此分开。

[1077] 在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是立体跳读聚体。在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是缺口聚体。

[1078] 在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸具有上述模式中的任何，并且还包含P修饰模式。例如，在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是立体跳读聚体和P修饰跳读聚体。在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸，并且是立体嵌段聚体和P修饰交替聚体。在一些实施例中，所提供的具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸是立体交替聚体和P修饰嵌段聚体。

[1079] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸，例如具有式$[S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny]$的寡核苷酸，是手性控制的寡核苷酸，其包含独立地具有式I结构的一个或多个经修饰的核

苷酸间键合：

[1080] 

(I)

[1081] 其中：

[1082] P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp；

[1083] W为O、S或Se；

[1084] X、Y和Z各自独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[1085] L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[1086] R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[1087] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[1088] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[1089] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环

[1090] 每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团；和

[1091] 每个-⧘-独立地表示与核苷的连接。

[1092] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间磷键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸酯三酯键合。本文还描述了示例性此类经修饰的核苷酸间磷键合。

[1093] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少一个经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少一个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少两个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷

酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少三个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少四个硫代磷酸酯三酯键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少五个硫代磷酸酯三酯键合。本文还描述了示例性此类经修饰的核苷酸间磷键合。

[1094] 在一些实施例中，硫代磷酸酯三酯键合包含手性助剂，其例如用于控制反应的立体选择性。在一些实施例中，硫代磷酸酯三酯键合不包含手性助剂。在一些实施例中，硫代磷酸酯三酯键合被有意维持直到施用于受试者和/或在对受试者施用期间。

[1095] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸与固体支持物连接。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸从固体支持物上切割。

[1096] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少两个连续的经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和至少两个连续的硫代磷酸酯三酯核苷酸间键合。

[1097] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是P修饰嵌段聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是键合嵌段聚体。

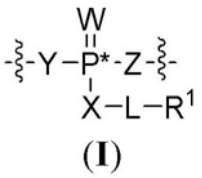
[1098] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是P修饰交替聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是键合交替聚体。

[1099] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是单聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是P修饰单聚体。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是键合单聚体。

[1100] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是缺口聚体。

[1101] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸是跳读聚体。

[1102] 在一些实施例中，本公开内容提供了包含独立地具有式I结构的一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸：

[1103] 

(I)

[1104] 其中：

[1105] P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp；

[1106] W为O、S或Se；

[1107] X、Y和Z各自独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[1108] L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[1109] R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[1110] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[1111] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[1112] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环

[1113] 每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团；和

[1114] 每个-§-独立地表示与核苷的连接。

[1115] 在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。具有式(I)结构的核苷酸间键合的例子是本领域广泛已知的，包括但不限于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中描述的那些，所述专利各自以引用的方式并入本文。

[1116] 核苷酸间键合的非限制性例子还包括本领域中描述的那些，包括但不限于以下任一种中描述的那些：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,2002Chem.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,1988 Ann.N.Y.Acad.Sci.507:220,以及Vasseur等人J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006;以及Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Sanghvi和Cook,编辑,ACS Symposium Series 580:第3和4章,40-65)中描述的那些。

[1117] 在一些实施例中，P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp。在一些实施例中，P*是Rp。在其它实施例中，P*是Sp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中每个P*独立地为Rp或Sp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中每个P*为Rp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中每个P*为Sp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中P*为Rp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中P*为Sp。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的一个或多个核苷酸间键合，其中P*为Rp，以及具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中P*为Sp。

[1118] 在一些实施例中，W为O、S或Se。在一些实施例中，W为O。在一些实施例中，W为S。在一些实施例中，W为Se。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中W为O。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中W为S。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中W为Se。

[1119] 在一些实施例中，每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族基、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团。

[1120] 在一些实施例中,R为氢。在一些实施例中,R为选自C_1-C_6脂肪族基、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[1121] 在一些实施例中,R为任选地被取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施例中,R为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R为任选地被取代的、线性或分支己基。在一些实施例中,R为任选地被取代的、线性或分支戊基。在一些实施例中,R为任选地被取代的、线性或分支的丁基。在一些实施例中,R为任选地被取代的、线性或分支丙基。在一些实施例中,R为任选地被取代的乙基。在一些实施例中,R为任选地被取代的甲基。

[1122] 在一些实施例中,R为任选地被取代的苯基。在一些实施例中,R为被取代的苯基。在一些实施例中,R为苯基。

[1123] 在一些实施例中,R为任选地被取代的碳环基。在一些实施例中,R为任选地被取代的C_3-C_{10}碳环基。在一些实施例中,R为任选地被取代的单环碳环基。在一些实施例中,R为任选地被取代的环庚基。在一些实施例中,R为任选地被取代的环己基。在一些实施例中,R为任选地被取代的环戊基。在一些实施例中,R为任选地被取代的环丁基。在一些实施例中,R为任选地被取代的环丙基。在一些实施例中,R为任选地被取代的双环碳环基。

[1124] 在一些实施例中,R为任选地被取代的芳基。在一些实施例中,R为任选地被取代的双环芳基环。

[1125] 在一些实施例中,R为任选地被取代的杂芳基。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、硫或氧的1-3个杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的被取代的5-6元单环杂芳环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、硫或氧的1-3个杂原子的未被取代的5-6元单环杂芳环。

[1126] 在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选地被取代的5元单环杂芳环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选地被取代的6元单环杂芳环。

[1127] 在一些实施例中,R为具有选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的5元单环杂芳环。在一些实施例中,R选自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[1128] 在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的5元杂芳基环。在某些实施例中,R为具有1个氮原子、以及选自硫或氧的另外杂原子的任选地被取代的5元杂芳基环。示例性R基团包括任选地被取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1129] 在一些实施例中,R为具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其它实施例中,R为具有1-2个氮原子的任选地被取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R为具有2个氮原子的任选地被取代的6元杂芳基环。在某些实施例中,R为具有1个氮的任选地被取代的6元杂芳基环。示例性R基团包括任选地被取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1130] 在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在其它实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施例中,R为任选地被取代的吲哚基。在一些实施例中,R为任选地被取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施例中,R为

具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施例中,R为任选地被取代的氮杂吲哚基。在一些实施例中,R为任选地被取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R为任选地被取代的苯并噻唑基。在一些实施例中,R为任选地被取代的苯并噁唑基。在一些实施例中,R为任选地被取代的吲唑基。在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的3个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。

[1131] 在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中,R为任选地被取代的喹啉基。在一些实施例中,R为任选地被取代的异喹啉基。根据一个方面,R为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中,R为喹唑啉或喹喔啉。

[1132] 在一些实施例中,R为任选地被取代的杂环基。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的未被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。

[1133] 在一些实施例中,R为任选地被取代的杂环基。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R为具有2个氧原子的任选地被取代的6元部分不饱和的杂环。

[1134] 在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中,R为环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。

[1135] 在某些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施例中,R为任选地被取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

[1136] 在一些实施例中,R为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代

的8-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R为任选地被取代的二氢吲哚基。在一些实施例中，R为任选地被取代的异二氢吲哚基。在一些实施例中，R为任选地被取代的1,2,3,4-四氢喹啉。在一些实施例中，R为任选地被取代的1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1137] 在一些实施例中，每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[1138] 在相同的氮上的两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的杂环或杂芳基环，或

[1139] 在相同碳上的两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[1140] 在一些实施例中，R’为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，其中R是如上文定义且在本文中描述的。

[1141] 在一些实施例中，R’为-R，其中R是如上文和本文所定义且描述的。在一些实施例中，R’为氢。

[1142] 在一些实施例中，R’为-C(O)R，其中R是如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R’为-CO_2R，其中R是如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R’为-SO_2R，其中R是如上文定义且在本文中描述的。

[1143] 在一些实施例中，在相同氮上的两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的杂环或杂芳基环。在一些实施例中，在相同的碳两个R′连同其插入的原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[1144] 在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的二价环，其选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基或亚杂环基。

[1145] 在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的亚苯基。在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的亚碳环基。在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的亚芳基。在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的亚杂芳基。在一些实施例中，-Cy-是任选地被取代的亚杂环基。

[1146] 在一些实施例中，每个X、Y和Z独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L，其中L和R^1各自独立地为如上文所定义和下文所描述的。

[1147] 在一些实施例中，X为-O-。在一些实施例中，X为-S-。在一些实施例中，X为-O-或-S-。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-O-。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-S-。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-O-，以及具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-S-。在一些实施例中，寡核苷酸包含具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-O-，以及具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中X为-S-，以及具有式I的至少一个核苷酸间键合，其中L为任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-。

[1148] 在一些实施例中，X为-N(-L-R^1)-。在一些实施例中，X为-N(R^1)-。在一些实施例中，X为-N(R’)-。在一些实施例中，X为-N(R)-。在一些实施例中，X为-NH-。

[1149] 在一些实施例中，X为L。在一些实施例中，X为共价键。在一些实施例中，X为任选地

被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施例中，X为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施例中，X为亚甲基。

[1150] 在一些实施例中，Y为-O-。在一些实施例中，Y为-S-。

[1151] 在一些实施例中，Y为-N(-L-R^1)-。在一些实施例中，Y为-N(R^1)-。在一些实施例中，Y为-N(R')-。在一些实施例中，Y为-N(R)-。在一些实施例中，Y为-NH-。

[1152] 在一些实施例中，Y为L。在一些实施例中，Y为共价键。在一些实施例中，Y为任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施例中，Y为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施例中，Y为亚甲基。

[1153] 在一些实施例中，Z为-O-。在一些实施例中，Z为-S-。

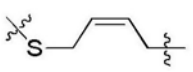
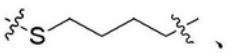
[1154] 在一些实施例中，Z为-N(-L-R^1)-。在一些实施例中，Z为-N(R^1)-。在一些实施例中，Z为-N(R')-。在一些实施例中，Z为-N(R)-。在一些实施例中，Z为-NH-。

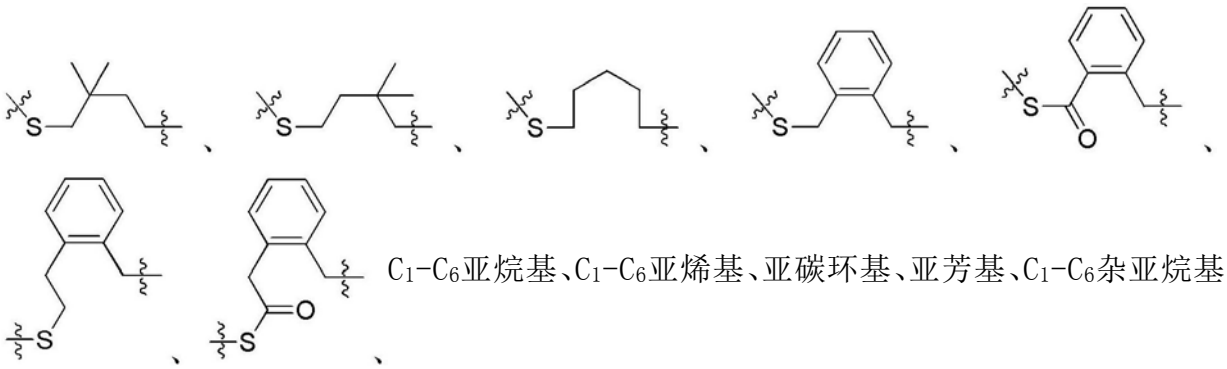
[1155] 在一些实施例中，Z为L。在一些实施例中，Z为共价键。在一些实施例中，Z为任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施例中，Z为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基或C_1-C_{10}亚烯基。在一些实施例中，Z为亚甲基。

[1156] 在一些实施例中，L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

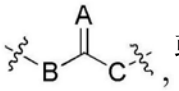
[1157] 在一些实施例中，L为共价键。在一些实施例中，L为任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[1158] 在一些实施例中，L具有结构-L^1-V-，其中：

[1159] L^1为任选地被取代的基团，其选自  、  、



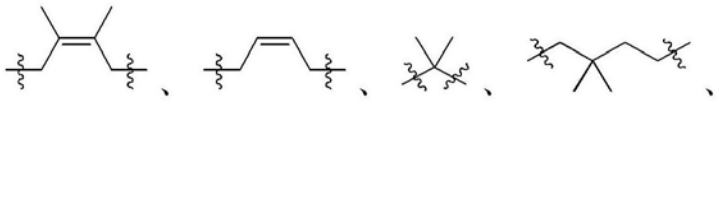
C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、亚碳环基、亚芳基、C_1-C_6杂亚烷基、亚杂环基和亚杂芳基；

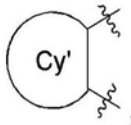
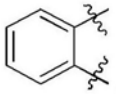
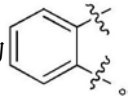
[1160] V选自-O-、-S-、-NR'-、$C(R')_2$、-S-S-、-B-S-S-C-、  ，或者选自C_1-C_6亚烷基、亚芳基、C_1-C_6杂亚烷基、亚杂环基和亚杂芳基的任选地被取代的基团；

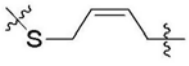
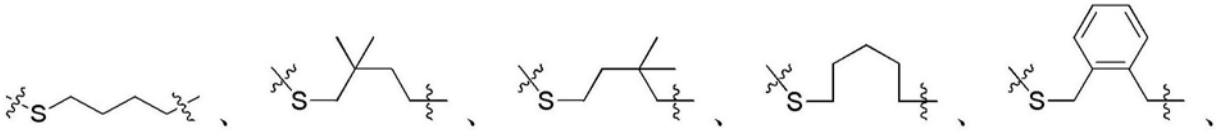
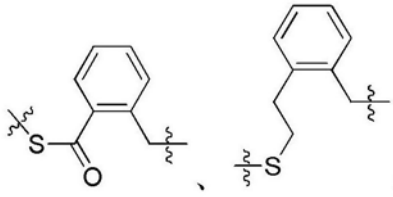
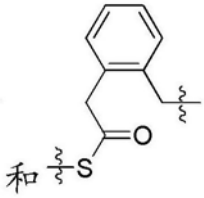
[1161] A是=O、=S、=NR'或$=C(R')_2$；

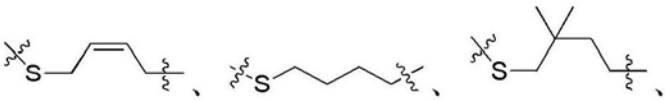
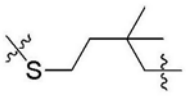
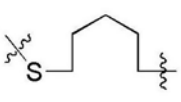
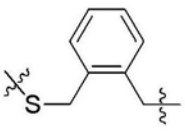
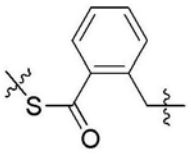
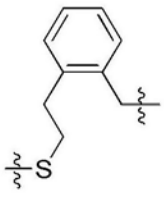
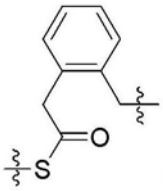
[1162] B和C各自独立地为-O-、-S-、-NR'-、$-C(R')_2-$，或者选自C_1-C_6亚烷基、亚碳环基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基的任选地被取代的基团；和

[1163] 每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

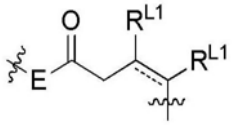
[1164] 在一些实施例中，L^1为  。

[1165] 在一些实施例中，L^1为  ，其中环Cy'是任选地被取代的亚芳基、亚碳环基、亚杂芳基或亚杂环基。在一些实施例中，L^1为任选地被取代的  。在一些实施例中，L^1为  。

[1166] 在一些实施例中，L^1与X连接。在一些实施例中，L^1为选自  、  、  和  的任选地被取代的基团，并且硫原子与V连接。

在一些实施例中，L^1为选自  、、、  、  、  、  、  和  的任选地被取代的基团，并且碳原子与X连接。

[1167] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1168]  ，

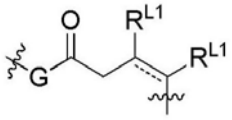
[1169] 其中：

[1170] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

[1171] ┈┈为单键或双键；

[1172] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂芳基或杂环；并且每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1173] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1174]  ，

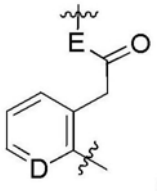
[1175] 其中：

[1176] G为-O-、-S-或-NR'；

[1177] ┈┈为单键或双键；并且

[1178] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[1179] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1180]  ，

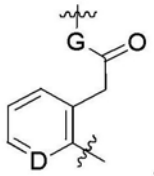
[1181] 其中：

[1182] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

[1183] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1184] 每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1185] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1186] 

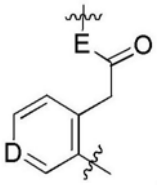
，

[1187] 其中：

[1188] G为-O-、-S-或-NR’；

[1189] D为＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或＝C(CF_3)-。

[1190] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1191] 

，

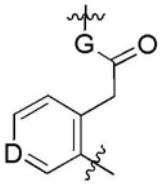
[1192] 其中：

[1193] E为-O-、-S-、-NR’-或-C(R’)$_2$-；

[1194] D为＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或＝C(CF_3)-；和

[1195] 每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1196] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1197] 

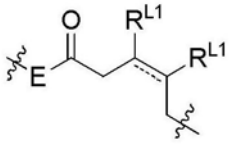
，

[1198] 其中：

[1199] G为-O-、-S-或-NR’；

[1200] D为＝N-、＝C(F)-、＝C(Cl)-、＝C(Br)-、＝C(I)-、＝C(CN)-、＝C(NO_2)-、＝C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或＝C(CF_3)-。

[1201] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1202] 

，

[1203] 其中：

[1204] E为-O-、-S-、-NR’-或-C(R’)$_2$-；

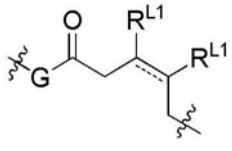
[1205] ┈┈为单键或双键；

[1206] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳

环、杂芳基或杂环；

[1207] 并且每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1208] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1209] 

[1210] 其中：

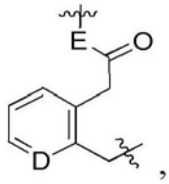
[1211] G为-O-、-S-或-NR’；

[1212] ┈┈为单键或双键；

[1213] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环；

[1214] 并且每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1215] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1216] 

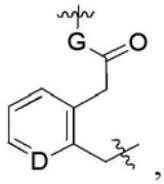
[1217] 其中：

[1218] E为-O-、-S-、-NR’-或-C(R’)$_2$-；

[1219] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1220] 每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1221] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1222] 

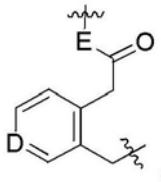
[1223] 其中：

[1224] G为-O-、-S-或-NR’；

[1225] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1226] 每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1227] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1228] 

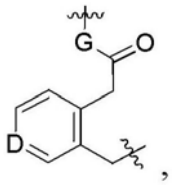
[1229] 其中：

[1230] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-;

[1231] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-;和

[1232] 每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1233] 在一些实施例中,L具有以下结构:

[1234] 

,

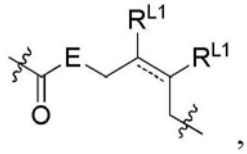
[1235] 其中:

[1236] G为-O-、-S-或-NR';

[1237] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-;和

[1238] 每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1239] 在一些实施例中,L具有以下结构:

[1240] 

,

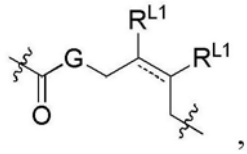
[1241] 其中:

[1242] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-;

[1243] ┈┈为单键或双键;

[1244] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环;并且每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1245] 在一些实施例中,L具有以下结构:

[1246] 

,

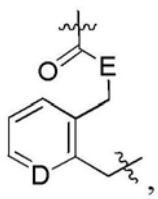
[1247] 其中:

[1248] G为-O-、-S-或-NR';

[1249] ┈┈为单键或双键;

[1250] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环;并且每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1251] 在一些实施例中,L具有以下结构:

[1252] 

,

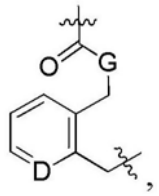
[1253] 其中：

[1254] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

[1255] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1256] 每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1257] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1258] 

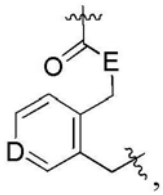
[1259] 其中：

[1260] G为-O-、-S-或-NR'；

[1261] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1262] R'如上文定义且在本文中描述的。

[1263] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1264] 

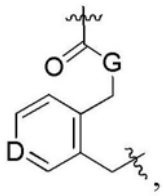
[1265] 其中：

[1266] E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-；

[1267] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

[1268] 每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1269] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1270] 

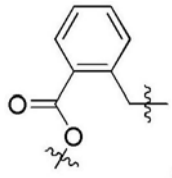
[1271] 其中：

[1272] G为-O-、-S-或-NR'；

[1273] D为=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO_2)-、=C(CO_2-(C_1-C_6脂肪族))-或=C(CF_3)-；和

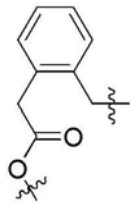
[1274] R'如上文定义且在本文中描述的。

[1275] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1276] 

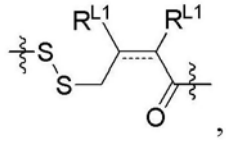
[1277] 其中所述苯环是任选地被取代的。在一些实施例中，苯环是未被取代的。在一些实施例中，苯环是被取代的。

[1278] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1279] 

[1280] 其中所述苯环是任选地被取代的。在一些实施例中，苯环是未被取代的。在一些实施例中，苯环是被取代的。

[1281] 在一些实施例中，L具有以下结构：

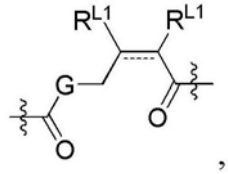
[1282] 

[1283] 其中：

[1284] ----为单键或双键；并且

[1285] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[1286] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1287] 

[1288] 其中：

[1289] G为-O-、-S-或-NR'；

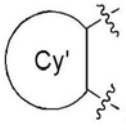
[1290] ----为单键或双键；并且

[1291] 两个R^{L1}连同它们与之结合的两个碳原子一起形成任选地被取代的芳基、C_3-C_{10}碳环、杂芳基或杂环。

[1292] 在一些实施例中，E为-O-、-S-、-NR'-或-C(R')$_2$-，其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，E为-O-、-S-或-NR'-。在一些实施例中，E为-O-、-S-或-NH-。在一些实施例中，E为-O-。在一些实施例中，E为-S-。在一些实施例中，E为-NH-。

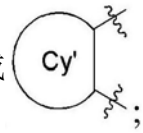
[1293] 在一些实施例中，G为-O-、-S-或-NR'，其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，G为-O-、-S-或-NH-。在一些实施例中，G为-O-。在一些实施例中，G为-S-。在一些实施例中，G为-NH-。

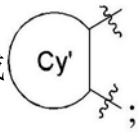
[1294] 在一些实施例中，L为-L^3-G-，其中：

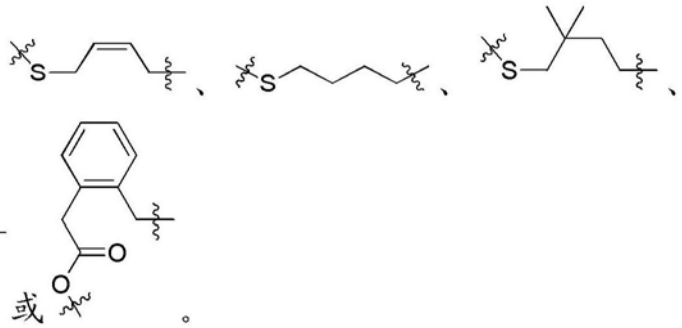
[1295] L^3为任选地被取代的C_1-C_5亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  和；

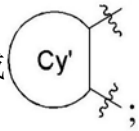
[1296] 其中G、R'和环Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

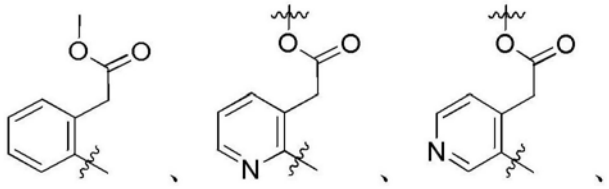
[1297] 在一些实施例中，L为-L^3-S-，其中L^3如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为-L^3-O-，其中L^3如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为-L^3-N(R')-，其中L^3和R'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为-L^3-NH-，其中L^3和R'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

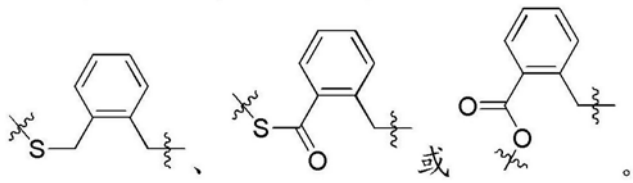
[1298] 在一些实施例中，L^3为任选地被取代的C_5亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  并且R'和环Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L^3为任选地被取代的C_5亚烷基。在一些实施例中，-L^3-G-为  。

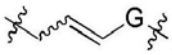
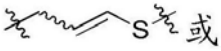
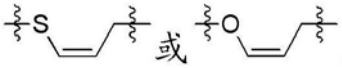
[1299] 在一些实施例中，L^3为任选地被取代的C_4亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  并且R'和Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

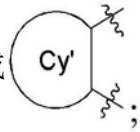
[1300] 在一些实施例中，-L^3-G-为  。

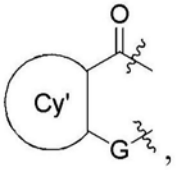
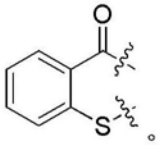
[1301] 在一些实施例中，L^3为任选地被取代的C_3亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  并且R'和Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1302] 在一些实施例中，-L^3-G-为  。

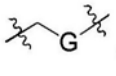
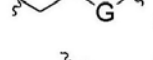
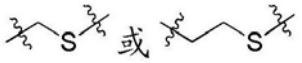
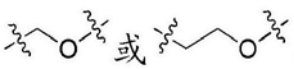


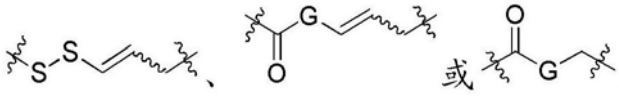
[1303] 在一些实施例中，L为  。在一些实施例中，L为  或  。在一些实施例中，L为  。

[1304] 在一些实施例中，L^3为任选地被取代的C_2亚烷基或亚烯基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-O-、-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或  ；并且R'和Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1305] 在一些实施例中，-L^3-G-为  ，其中G和Cy'各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为  。

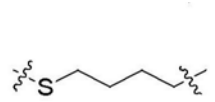
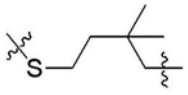
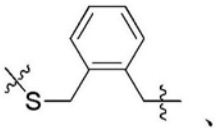
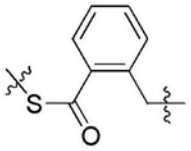
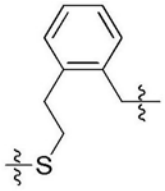
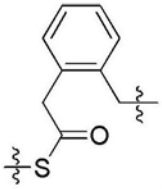
[1306] 在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基；并且G如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基；G如上文定义且在本文中描述的；并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为任选地被取代的亚甲基；G如上文定义且在本文中描述的；并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为亚甲基；G如上文定义且在本文中描述的；并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为任选地被取代的-$(CH_2)_2$-；G如上文定义且在本文中描述的；并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为-L^4-G-，其中L^4为-$(CH_2)_2$-；G如上文定义且在本文中描述的；并且G与R^1连接。

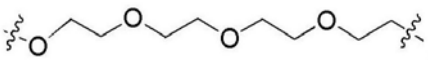
[1307] 在一些实施例中，L为  ，其中G如上文定义且在本文中描述的，并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为  ，其中G如上文定义且在本文中描述的，并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为  ，其中G如上文定义且在本文中描述的，并且G与R^1连接。在一些实施例中，L为  ，其中硫原子与R^1连接。在一些实施例中，L为  ，其中氧原子与R^1连接。

[1308] 在一些实施例中，L为  ，其中G如上文

定义且在本文中描述的。

[1309] 在一些实施例中，L为-S-RL^3-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中R^{L3}是任选地被取代的、线性或分支C_1-C_9亚烷基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中R'和-Cy-各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，L为-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中RL^3为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基。在一些实施例中，L为-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中RL^3为任选地被取代的C_1-C_6亚烯基。在一些实施例中，L为-S-R^{L3}-或-S-C(O)-R^{L3}-，其中RL^3为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。在一些实施例中，在一些实施例中，R^{L3}为任选地被取代的-S-(C_1-C_6亚烯基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-、-S-CO-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-或-S-CO-(C_1-C_6亚烷基)-亚芳基-(C_1-C_6亚烷基)-。

[1310] 在一些实施例中，L为  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[1311] 在一些实施例中，L为  。在一些实施例中，L为  。在一些实施例中，  。

[1312] 在一些实施例中，上文和本文所述的L实施例中的硫原子与X连接。在一些实施例中，上文和本文所述的L实施例中的硫原子与R^1连接。

[1313] 在一些实施例中，R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{10}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个变量独立地如上文

定义且在本文中描述的。

[1314] 在一些实施例中，R^1为氢。在一些实施例中，R^1为卤素。在一些实施例中，R^1为-F。在一些实施例中，R^1为-Cl。在一些实施例中，R^1为-Br。在一些实施例中，R^1为-I。

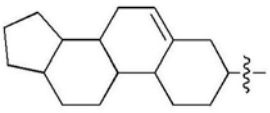
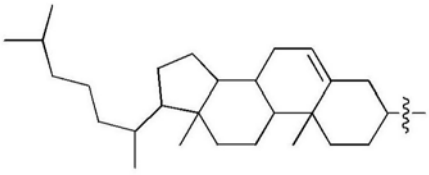
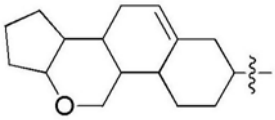
[1315] 在一些实施例中，R^1为R，其中R如上文定义且在本文中描述的。

[1316] 在一些实施例中，R^1为氢。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的基团，其选自C_1-C_{50}脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基。

[1317] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{10}脂肪族。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的、线性或分支己基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的、线性或分支戊基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的、线性或分支丁基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的、线性或分支丙基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的乙基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的甲基。

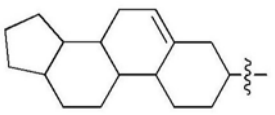
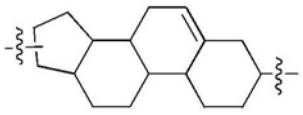
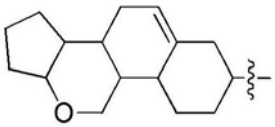
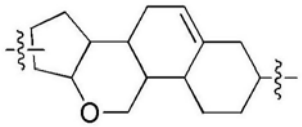
[1318] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的苯基。在一些实施例中，R^1为被取代的苯基。在一些实施例中，R^1为苯基。

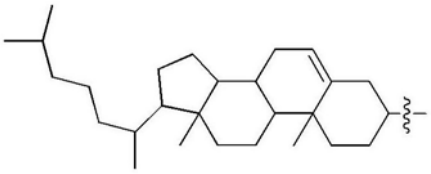
[1319] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的碳环基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_3-C_{10}碳环基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的单环碳环基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的环庚基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的环己基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的环戊基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的环丁基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的环丙基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的双环碳环基。

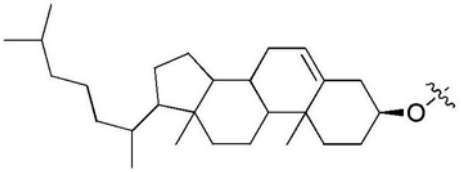
[1320] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{50}多环烃。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{50}多环烃，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的  。在一些实施例中，R^1为  。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的  。

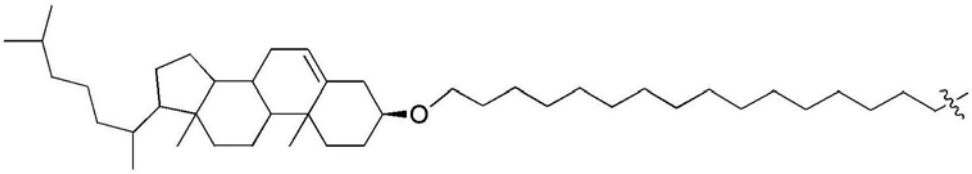
[1321] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其包含一个或多个任选地被取代的多环烃部分。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其包含一个或多个任选地被取代的多环烃部分，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为任

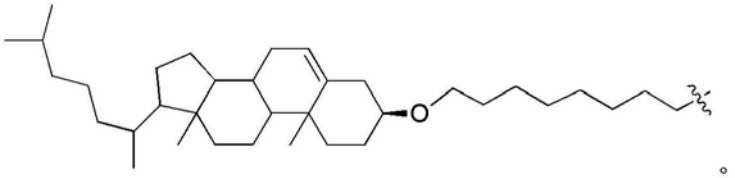
选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其包含一个或多个任选地被取代的

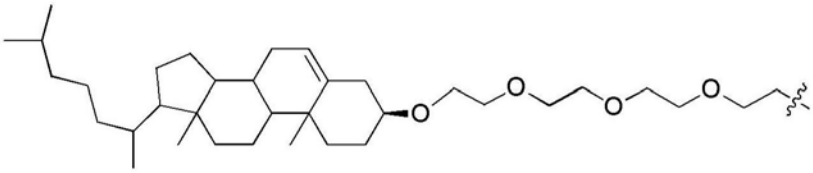
 、  、  或  。在一些实施例中，R^1为

 。在一些实施例中，R^1为

 。在一些实施例中，R^1为

 。在一些实施例中，R^1为

 。在一些实施例中，R^1为

 。

[1322] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的芳基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的双环芳基环。

[1323] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的杂芳基。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、硫或氧的1-3个杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的被取代的5-6元单环杂芳环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、硫或氧的1-3个杂原子的未被取代的5-6元单环杂芳环。

[1324] 在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选地被取代的5元单环杂芳环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选地被取代的6元单环杂芳环。

[1325] 在一些实施例中，R^1为具有选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的5元单环杂芳环。在一些实施例中，R^1选自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[1326] 在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的

5元杂芳基环。在某些实施例中，R^1为具有1个氮原子、以及选自硫或氧的另外杂原子的任选地被取代的5元杂芳基环。示例性R^1基团包括任选被取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1327] 在一些实施例中，R^1为具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其它实施例中，R^1为具有1-2个氮原子的任选地被取代的6元杂芳基环。在一些实施例中，R^1为具有2个氮原子的任选地被取代的6元杂芳基环。在一些实施例中，R^1为具有1个氮的任选地被取代的6元杂芳基环。示例性的R^1基团包括但不限于任选地被取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1328] 在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在其它实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的吲哚基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的氮杂吲哚基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的苯并咪唑基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的苯并噻唑基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的苯并噁唑基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的吲唑基。在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的3个杂原子的任选地被取代的5,6-稠合杂芳环。

[1329] 在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的喹啉基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的异喹啉基。根据一个方面，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施例中，R^1为喹唑啉或喹喔啉。

[1330] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的杂环基。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的未被取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。

[1331] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的杂环基。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选地被取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R^1为具有2个氧原子的任选地被取代的6元部分不饱和的杂环。

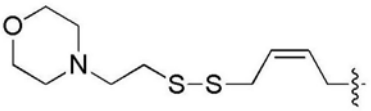
[1332] 在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中，R^1为环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂戊环烷基、氧硫杂环

戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二噁烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、噁唑啶酮基、噁嗪烷酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂戊环烷酮基、二噁烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢噻喃基。在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。

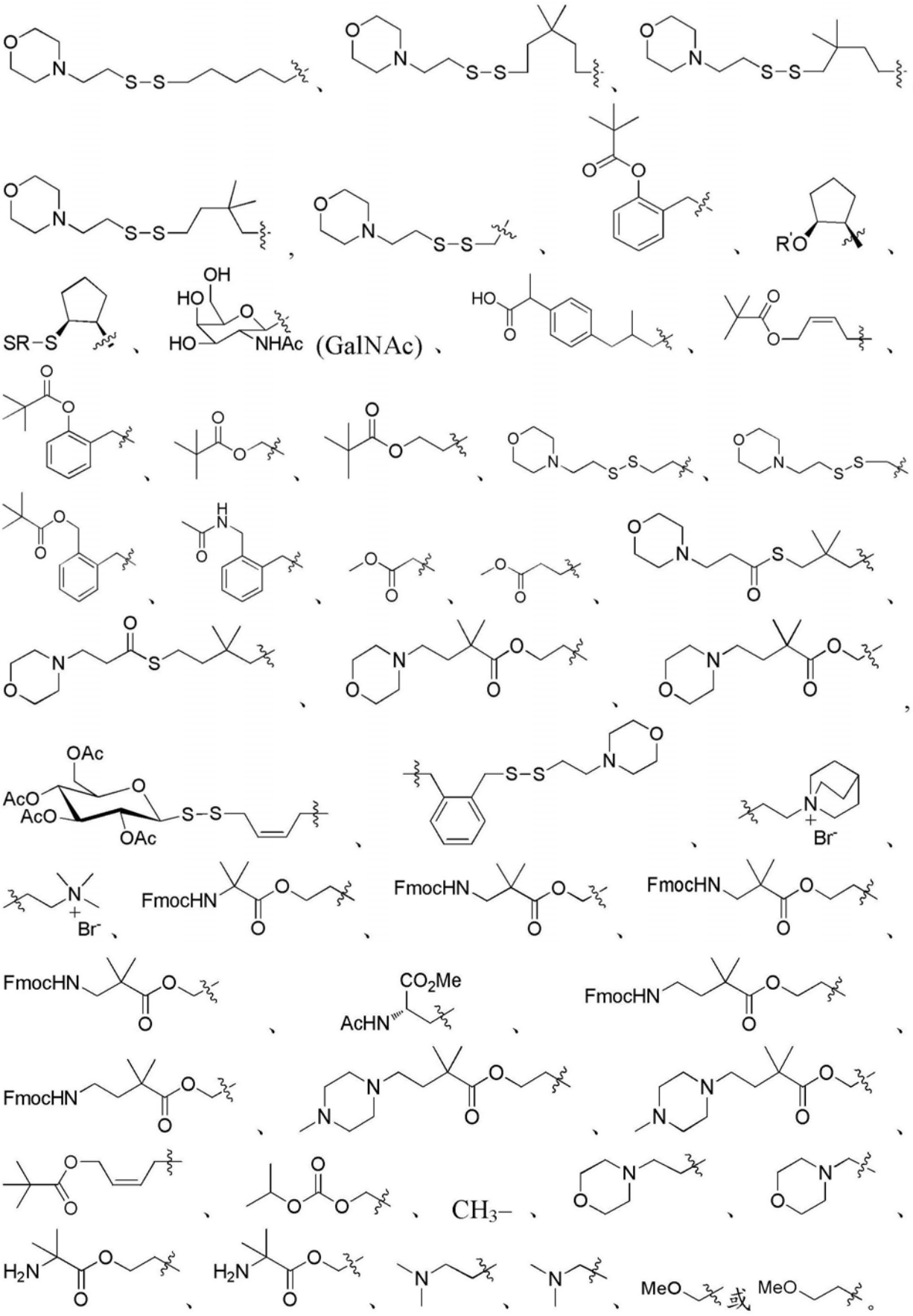
[1333] 在某些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选地被取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施例中，R^1为任选地被取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

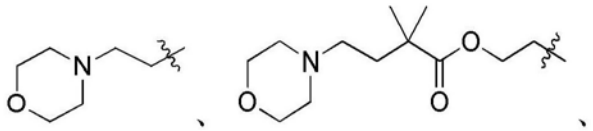
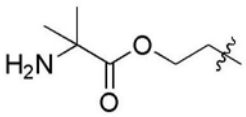
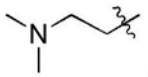
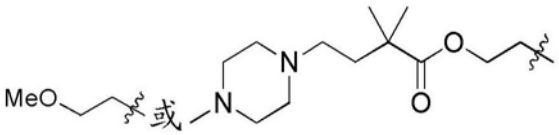
[1334] 在一些实施例中，R^1为具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选地被取代的8-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的二氢吲哚基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的异二氢吲哚基。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的1,2,3,4-四氢喹啉。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1335] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{10}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{10}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选的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-，其中每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为任选地被取代的C_1-C_{10}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选的-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-OC(O)-或-C(O)O-，其中每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1336] 在一些实施例中，R^1是 

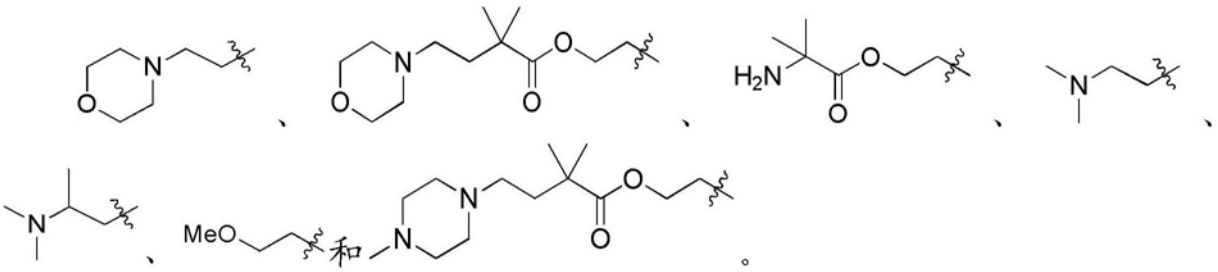
、


(GalNAc)
或

[1337] 在一些实施例中，R^1为CH_3-、  、、  、  、  。

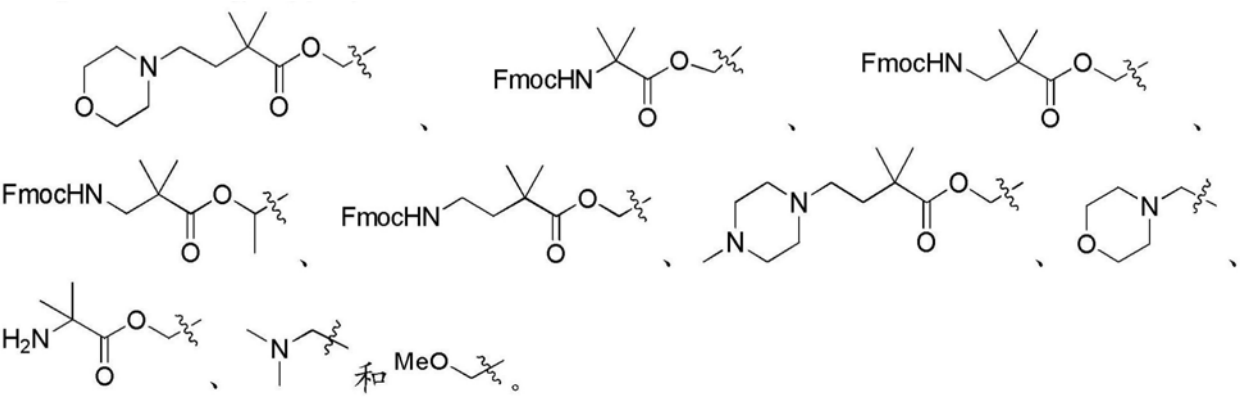
[1338] 在一些实施例中，R^1包含与L连接的末端任选地被取代的-$(CH_2)_2$-部分。示例性此类R^1基团在下文描述：

[1339]



[1340] 在一些实施例中，R^1包含与L连接的末端任选地被取代的-(CH_2)-部分。示例性此类R^1基团在下文描述：

[1341]

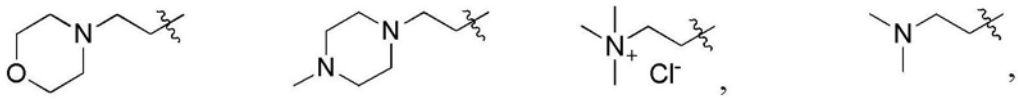


[1342] 在一些实施例中，R^1为-S-R^{L2}，其中R^{L2}为任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R')$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R'和-Cy-各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为-S-R^{L2}，其中硫原子与L基团中的硫原子连接。

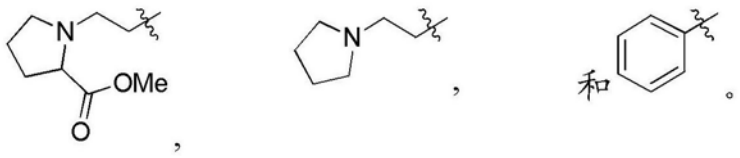
[1343] 在一些实施例中，R^1为-C(O)-R^{L2}，其中R^{L2}为任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R')$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且R'和-Cy-各自独立地如

上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，R^1为-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的G连接。在一些实施例中，R^1为-C(O)-R^{L2}，其中羰基与L基团中的硫原子连接。

[1344] 在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9烷基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9烯基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9炔基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-Cy或-C(O)-。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-Cy-。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的杂环基(heterocycylene)。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的亚芳基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的亚杂芳基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_3-C_{10}亚碳环基。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中两个亚甲基单元任选地且独立地替换为-Cy或-C(O)-。在一些实施例中，R^{L2}是任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中两个亚甲基单元任选地且独立地替换为-Cy或-C(O)-。示例性R^{L2}基团在下文描述：

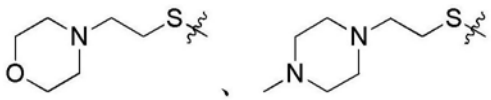


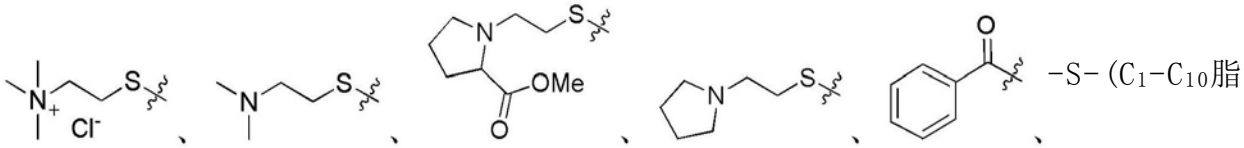
[1345] ，



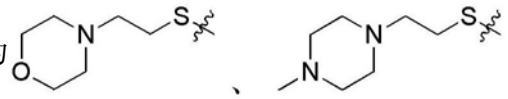
和 。

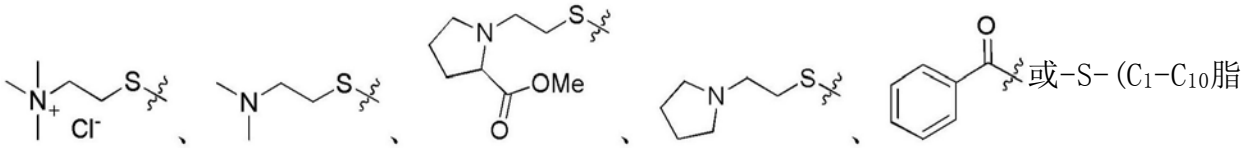
[1346] 在一些实施例中，R^1为氢，或选自



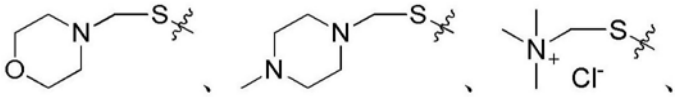


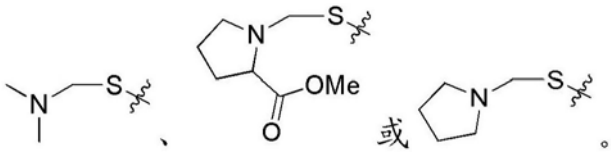
-S-(C_1-C_{10}脂肪族)、C_1-C_{10}脂肪族、芳基、C_1-C_6杂烷基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团。在一些实施例中，R^1为





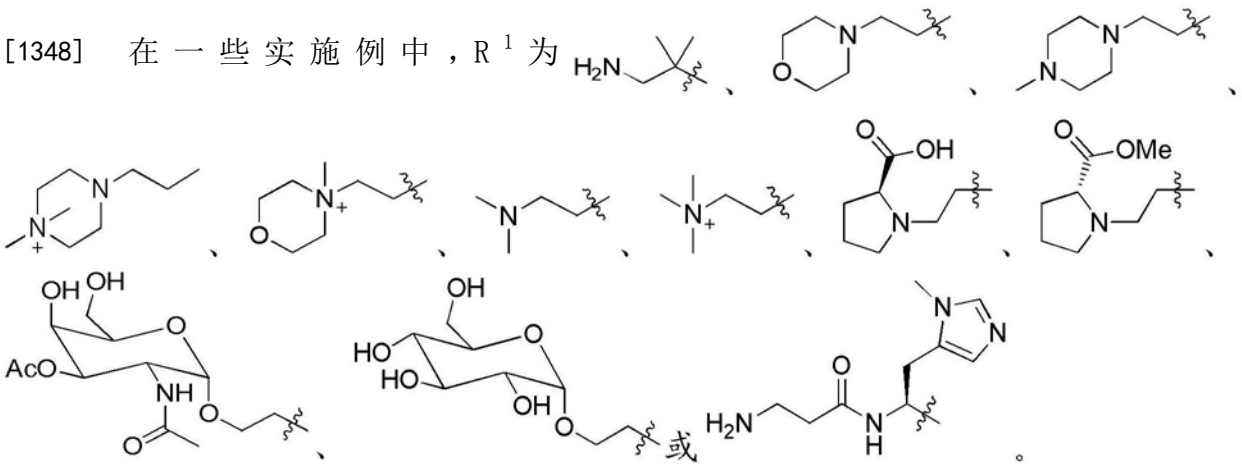
或-S-(C_1-C_{10}脂肪族）。在一些实施例中，R^1为





[1347] 在一些实施例中，R^1为任选地被取代的基团，其选自-S-(C_1-C_6脂肪族)、C_1-C_{10}脂肪族、C_1-C_6杂脂肪族、芳基、杂环基和杂芳基。

[1348] 在一些实施例中，R^1为



[1349] 在一些实施例中，上文和本文描述的R^1实施例中的硫原子与上文和本文所述的L实施例中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。在一些实施例中，上文和本文描述的R^1实施例中的-C(O)-部分与上文和本文所述的L实施例中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。

[1350] 在一些实施例中，-L-R^1为上文和本文所述的L实施例和R^1实施例的任何组合。

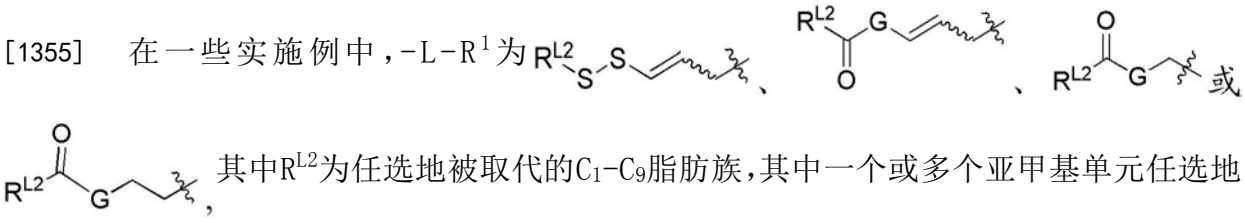
[1351] 在一些实施例中，-L-R^1为-L^3-G-R^1，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1352] 在一些实施例中，-L-R^1为-L^4-G-R^1，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1353] 在一些实施例中，-L-R^1为-L^3-G-S-R^{L2}，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1354] 在一些实施例中，-L-R^1为-L^3-G-C(O)-R^{L2}，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

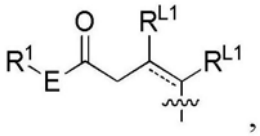
[1355] 在一些实施例中，-L-R^1为



其中R^{L2}为任选地被取代的C_1-C_9脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R')$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且每个G为独立地如上文定义且在本文中描述的。

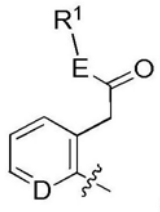
[1356] 在一些实施例中，-L-R^1为-R^{L3}-S-S-R^{L2}，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，-L-R^1为-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}，其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1357] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1358] 

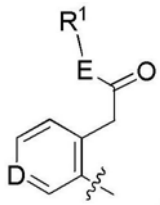
[1359] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1360] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1361] 

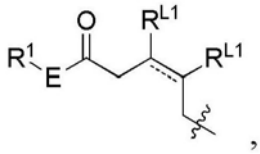
[1362] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1363] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1364] 

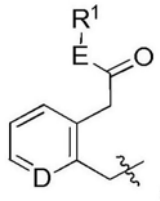
[1365] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1366] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1367] 

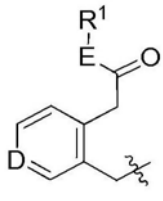
[1368] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1369] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1370] 

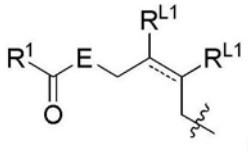
[1371] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1372] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1373] 

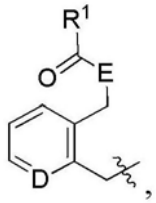
[1374] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1375] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1376] 

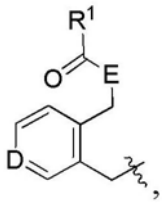
[1377] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1378] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1379] 

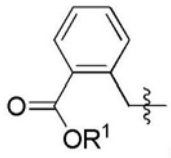
[1380] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1381] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1382] 

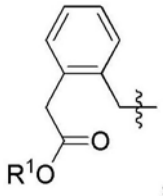
[1383] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1384] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1385] 

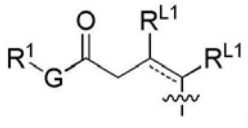
[1386] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1387] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1388] 

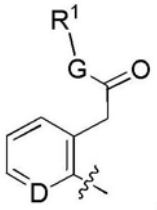
[1389] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1390] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1391] 

[1392] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

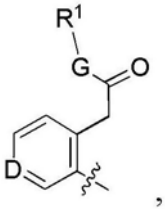
[1393] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1394] 

，

[1395] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

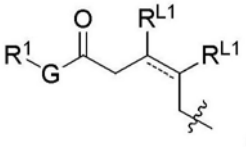
[1396] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1397] 

，

[1398] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

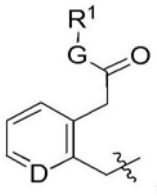
[1399] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1400] 

，

[1401] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

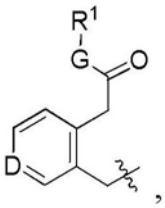
[1402] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1403] 

，

[1404] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

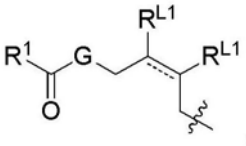
[1405] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1406] 

，

[1407] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

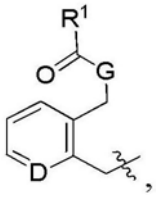
[1408] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1409] 

，

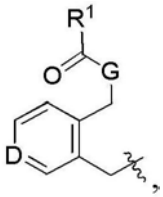
[1410] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1411] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1412] 

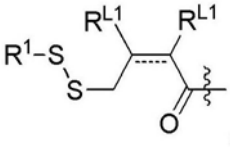
[1413] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1414] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1415] 

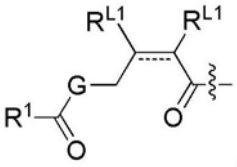
[1416] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1417] 在一些实施例中，-L-R^1具有以下结构：

[1418] 

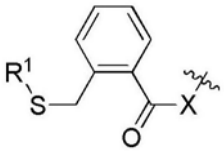
[1419] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1420] 在一些实施例中，L具有以下结构：

[1421] 

[1422] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

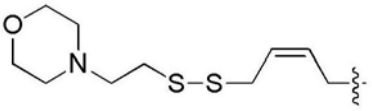
[1423] 在一些实施例中，-X-L-R^1具有以下结构：

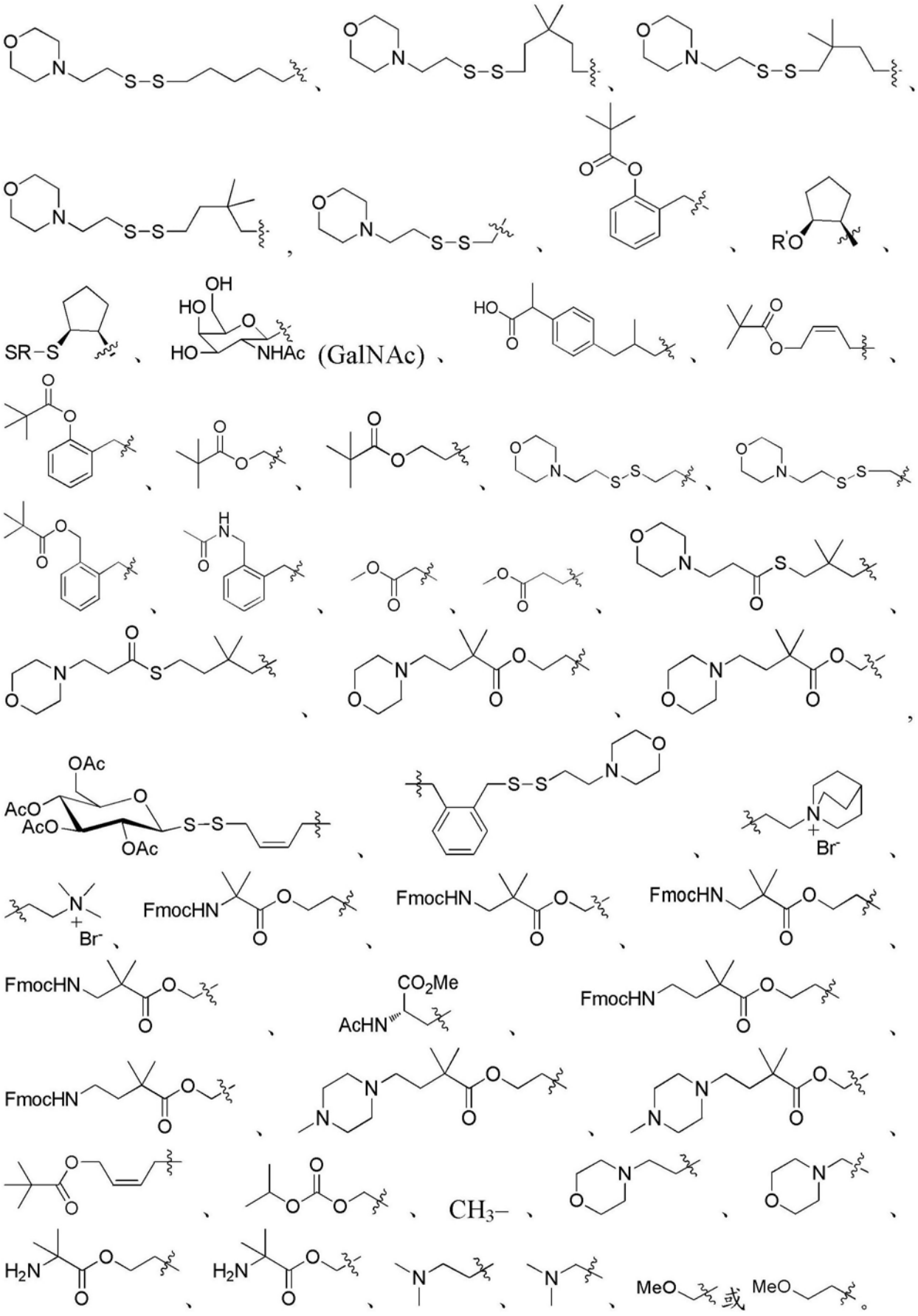
[1424] 

[1425] 其中：

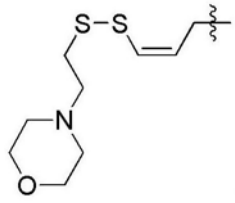
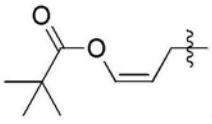
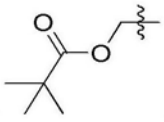
[1426] 所述苯环是任选地被取代的，和

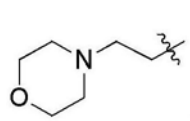
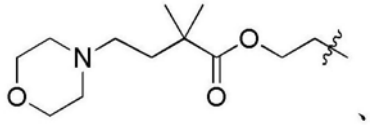
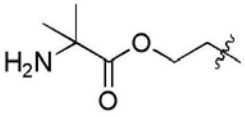
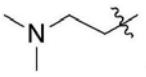
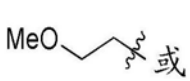
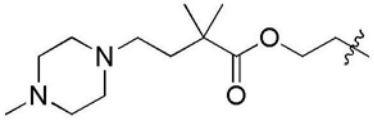
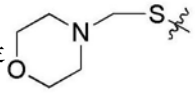
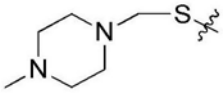
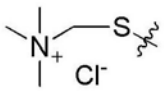
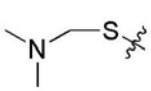
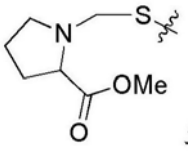
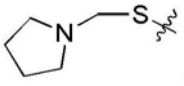
[1427] R^1和X各自独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1428] 在一些实施例中，-L-R^1为 

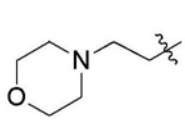
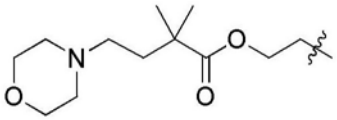
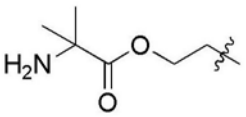
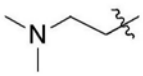
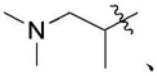
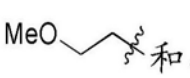
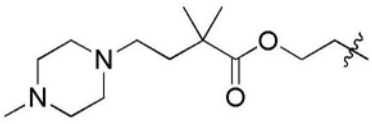


[1429] 在一些实施例中，-L-R^1为：

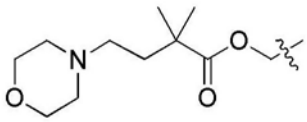
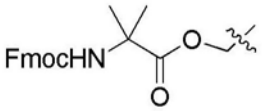
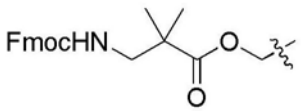
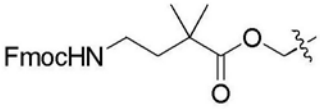
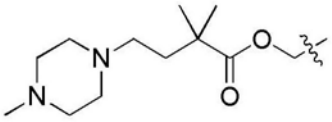
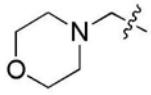
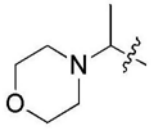
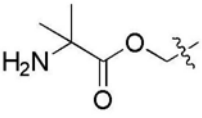
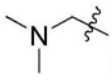
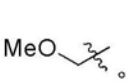
[1430]  、  或  。

[1431] 在一些实施例中，-L-R^1为CH_3-、  、  、  、  、  或  。在一些实施例中，-L-R^1是  、  、  、  、  或  。

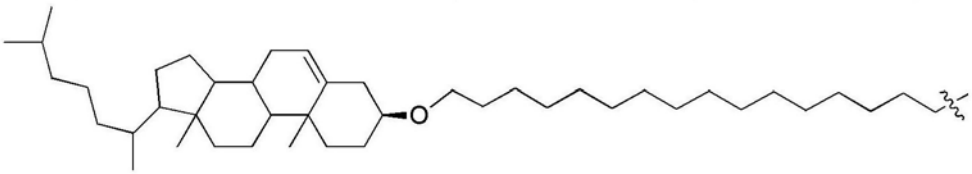
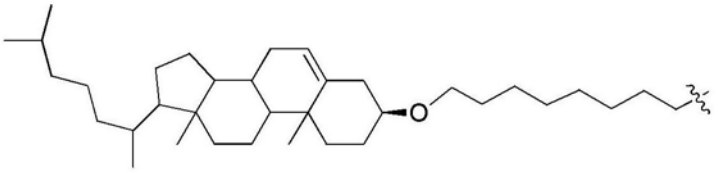
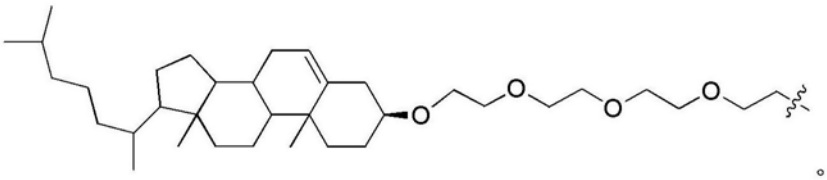
[1432] 在一些实施例中，-L-R^1包含与X连接的末端任选地被取代的-$(CH_2)_2$-部分。在一些实施例中，-L-R^1包含与X连接的末端-$(CH_2)_2$-部分。示例性此类-L-R^1部分在下文描述：

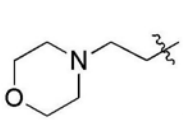
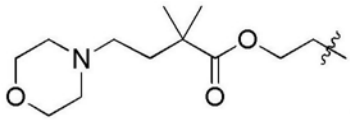
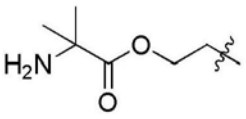
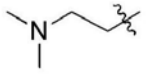
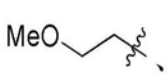
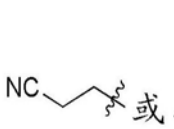
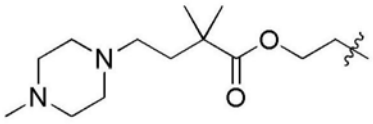
[1433]  、  、  、  、  、  和  。

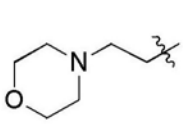
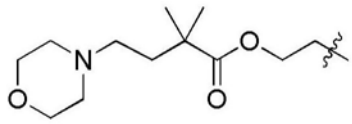
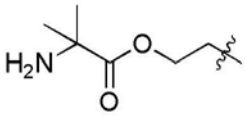
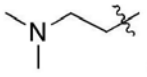
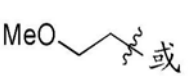
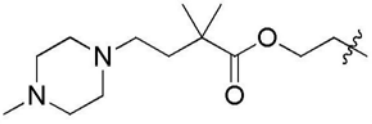
[1434] 在一些实施例中，-L-R^1包含与X连接的末端任选地被取代的-(CH_2)-部分。在一些实施例中，-L-R^1包含与X连接的末端-(CH_2)-部分。示例性此类-L-R^1部分在下文描述：

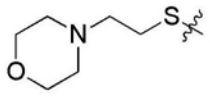
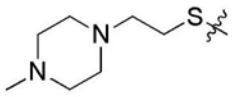
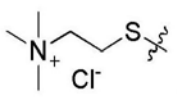
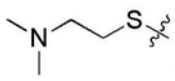
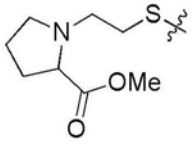
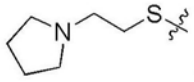
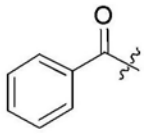
[1435]  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

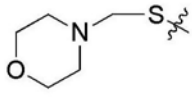
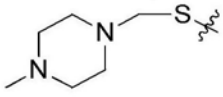
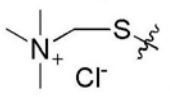
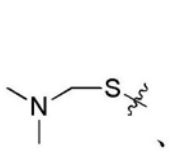
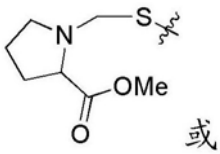
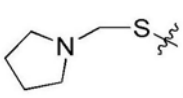
[1436] 在一些实施例中，-L-R^1为

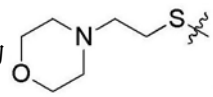
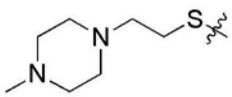
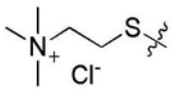
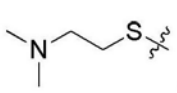
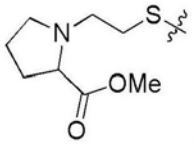
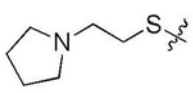
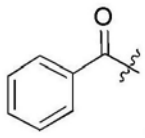

、

或

。

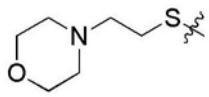
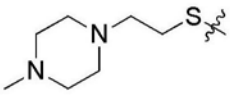
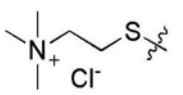
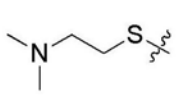
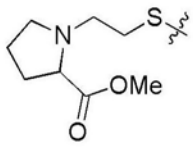
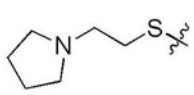
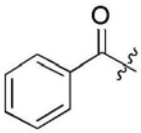
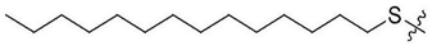
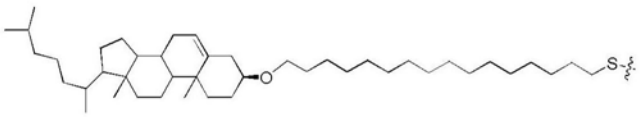
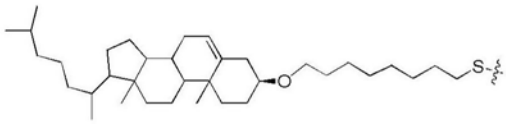
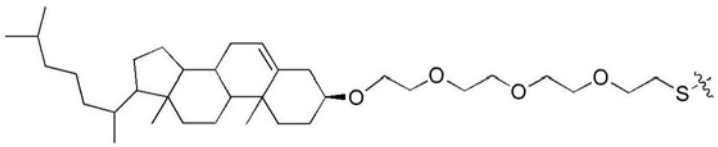
[1437] 在一些实施例中，-L-R^1为CH_3-、  、  、  、  、  、  或  ；并且X为-S-。

[1438] 在一些实施例中，-L-R^1为CH_3-、  、  、  、  、  或  ，X为-S-，W为O，Y为-O-，并且Z为-O-。

[1439] 在一些实施例中，R^1为  、  、  、  、  、  、  或-S-(C_1-C_{10}脂肪族)。

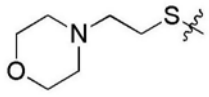
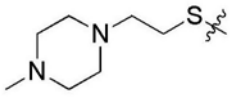
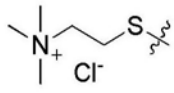
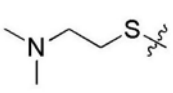
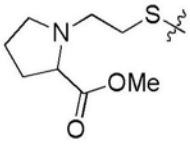
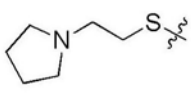
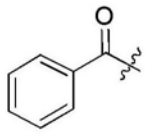
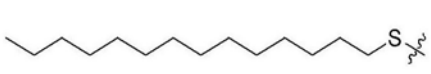
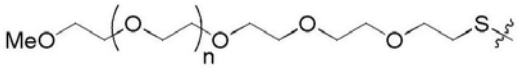
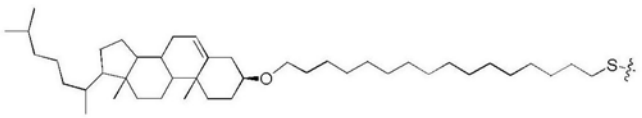
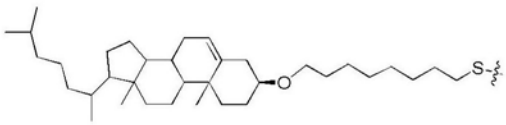
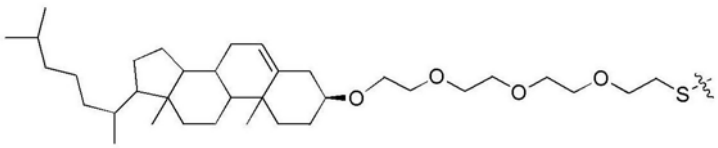
[1440] 在一些实施例中，R^1为  、  、  、  、  或  。

[1441] 在一些实施例中，X为-O-或-S-，并且R^1为  、  、  、  、  、  、  或-S-(C1-C10脂肪族)。

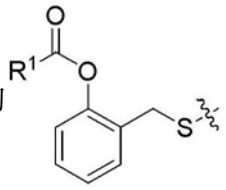
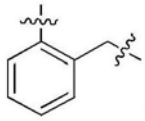
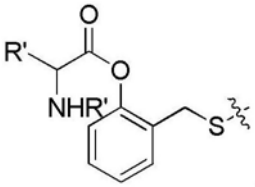
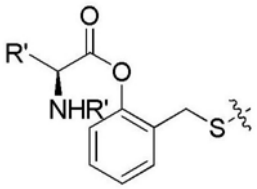
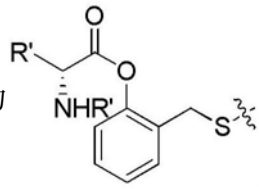
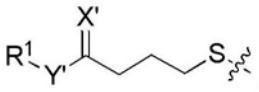
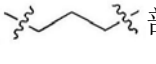
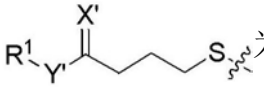
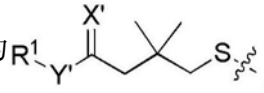
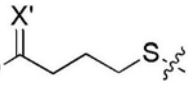
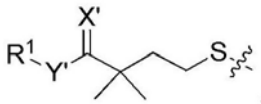
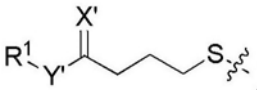
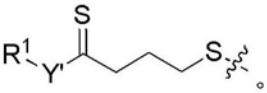
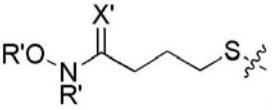
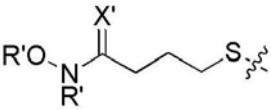
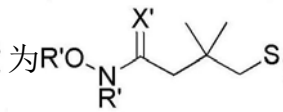
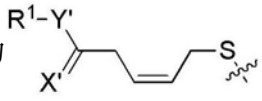
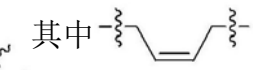
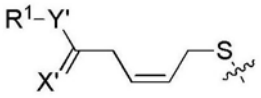
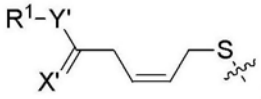
[1442] 在一些实施例中，X为-O或-S-，并且R^1为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  -S-(C1-C10脂肪族)或-S-(C1-C50脂肪族)。

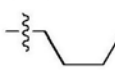
[1443] 在一些实施例中，L是共价键，并且-L-R^1为R^1。

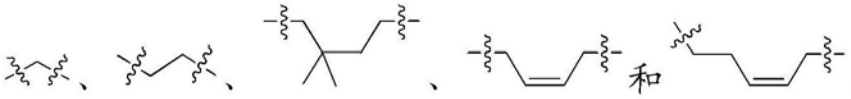
[1444] 在一些实施例中，-L-R^1不是氢。

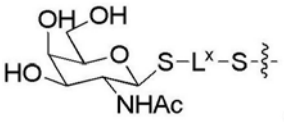
[1445] 在一些实施例中，-X-L-R^1为R^1为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  -S-(C1-C10脂肪族)或-S-(C1-C50脂肪族)。

族)。

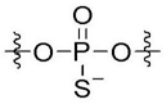
[1446] 在一些实施例中,-X-L-R^1具有结构  ,其中  部分是任选地被取代的。在一些实施例中,-X-L-R^1为  。在一些实施例中,-X-L-R^1为  。在一些实施例中,-X-L-R^1为  。在一些实施例中,-X-L-R^1具有结构  ,其中X'是O或S,Y'是-O-、-S-或-NR'-,并且  部分任选地被取代。在一些实施例中,Y'是-O-、-S-或-NH-。在一些实施例中,  为  。在一些实施例中,  为  。在一些实施例中,  为  。在一些实施例中,-X-L-R^1具有结构  ,其中X'是O或S,并且部分是任选地被取代的。在一些实施例中,  为  。在一些实施例中,-X-L-R^1为  ,其中  是任选地被取代的。在一些实施例中,-X-L-R^1为  ,其中  是被取代的。在一些实施例中,-X-L-R^1为  ,其中  是未被取代的。

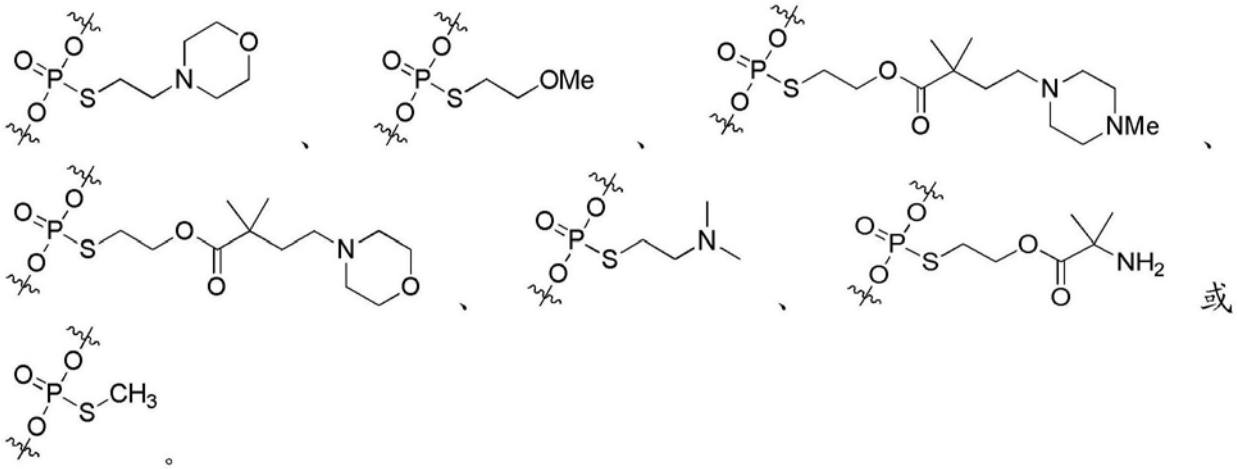
[1447] 在一些实施例中,-X-L-R^1为R^1-C(O)-S-L^x-S-,其中L^x是选自以下的任选地被取代的基团:  、  、  、和  。在一些实施例中,

L^x为  。在一些实施例中，-X-L-R^1为$(CH_3)_3C$-S-S-L^x-S-。在一些实施例中，-X-L-R^1为R^1-C(=X')-Y'-C(R)$_2$-S-L^x-S-。在一些实施例中，-X-L-R^1为R-C(=X')-Y'-CH_2-S-L^x-S-。在一些实施例中，-X-L-R^1为

 。

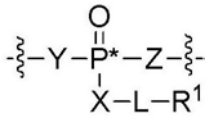
[1448] 如本领域技术人员将了解的，本文所述的许多-X-L-R^1基团是可切割的，并且可在施用于受试者后转环为-X^-。在一些实施例中，-X-L-R^1为可切割的。在一些实施例中，-X-L-R^1为-S-L-R^1，并且在施用于受试者后转换为-S^-。在一些实施例中，转换通过受试者的酶得到促进。如本领域技术人员了解的，确定-S-L-R^1基团在施用后是否转换为-S^-的方法是本领域广泛已知且实践的，包括用于研究药物代谢和药代动力学的那些。

[1449] 在一些实施例中，具有式I结构的核苷酸间键合是  、

 或

。

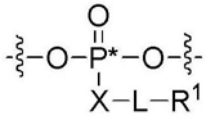
[1450] 在一些实施例中，式I的核苷酸间键合具有式I-a的结构：

[1451] 

(I-a)

[1452] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

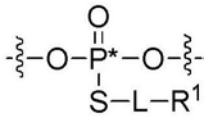
[1453] 在一些实施例中，式I的核苷酸间键合具有式I-b的结构：

[1454] 

(I-b)

[1455] 其中每个变量独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1456] 在一些实施例中，式I的核苷酸间键合具有式I-c的结构：

[1457] 

(I-c)

[1458] 其中：

[1459] P*是不对称磷原子，并且是Rp或Sp；

[1460] L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[1461] R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为任选地被取代的C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-；

[1462] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[1463] 在相同的氮上的两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的杂环或杂芳基环，或

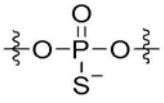
[1464] 在相同碳上的两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

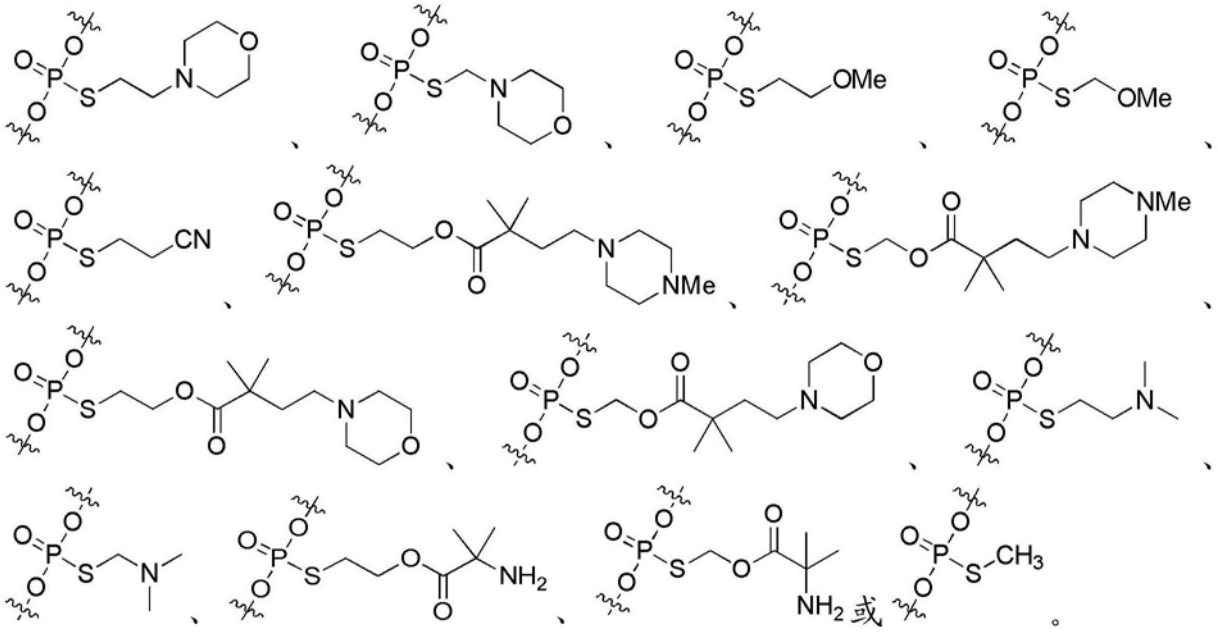
[1465] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基或亚杂环基的任选地被取代的二价环；

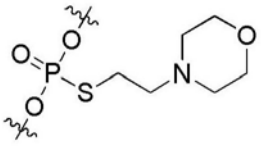
[1466] 每个R独立地为氢，或选自C_1-C_6脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团；

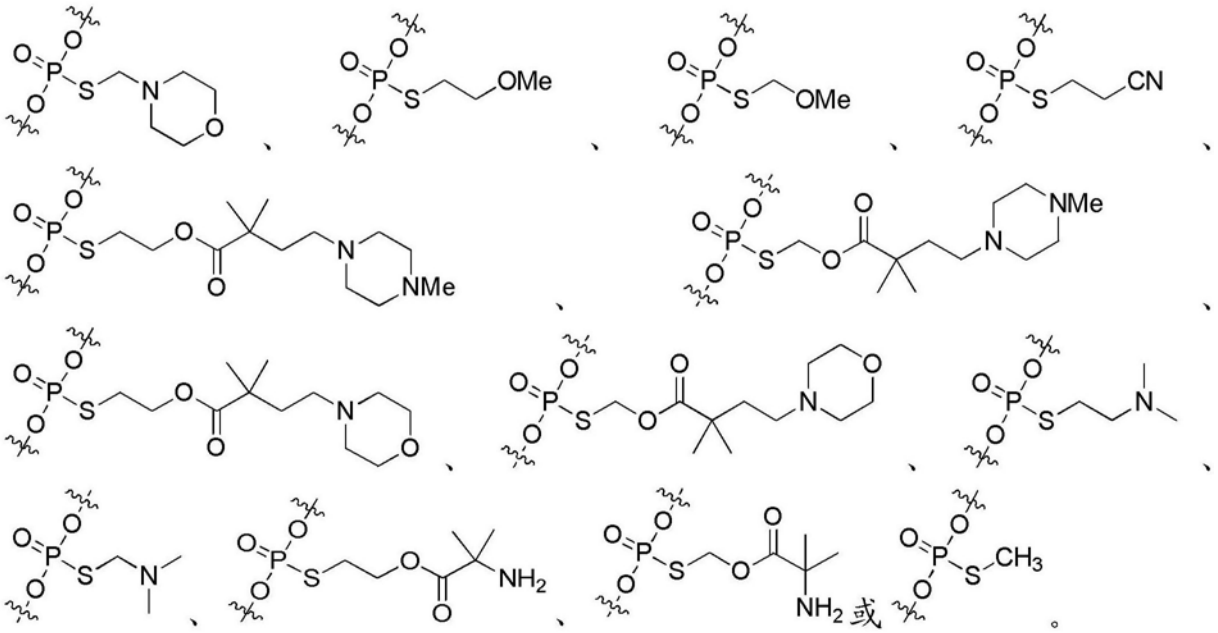
[1467] 每个–⧘–独立地表示与核苷的连接；和

[1468] 当L为共价键时，R^1不是-H。

[1469] 在一些实施例中，具有式I结构的核苷酸间键合是  、



[1470] 在一些实施例中，具有式I-c结构的核苷酸间键合是 



[1471] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其包含一个或多个磷酸二酯键合，以及具有式I-a、I-b或I-c的一个或多个经修饰的核苷酸间键合。

[1472] 在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有I的结构。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有I-a的结构。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有I-b的结构。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合具有I-c的结构。

[1473] 在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键合是硫代磷酸酯。具有式I结构的核苷酸间键合的例子是本领域广泛已知的，包括但不限于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和

PCT/US2016/043598中描述的那些,所述专利各自以引用的方式并入本文。

[1474] 核苷酸间键合的非限制性例子还包括本领域中描述的那些,包括但不限于以下任一种中描述的那些:Gryaznov,S.;Chen,J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143,Jones等人,J.Org.Chem.1993,58,2983,Koshkin等人,1998Tetrahedron 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,以及Vasseur等人,J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006。

[1475] 在一些实施例中,所提供的组合物中所提供的寡核苷酸,例如第一多种的寡核苷酸,包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键合修饰,其中一个或多个修饰是氘的富集。在一些实施例中,例如,寡核苷酸在其糖、核碱基、核苷酸间键合、脂质部分、接头部分、靶向组分等的一种或多种处是氘代的。此类寡核苷酸可用于本文中所述的任何组合物或方法中。

[1476] 所提供的技术的寡核苷酸可具有各种长度。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含15个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含16个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含17个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含18个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含19个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含20个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含21个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含22个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含23个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含24个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含25个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含26个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含27个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含28个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含29个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含30个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含40个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是15聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是16聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是17聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是18聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是19聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是20聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是21聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是22聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是23聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是24聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是25聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是26聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是27聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是28聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是29聚体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是30聚体。

[1477] 在一些实施例中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸

二酯核苷酸间键合和具有式I-c结构的至少一个硫代磷酸酯三酯键。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和具有式I-c结构的至少两个硫代磷酸酯三酯键。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和具有式I-c结构的至少三个硫代磷酸酯三酯键。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和具有式I-c结构的至少四个硫代磷酸酯三酯键。在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸，其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键合和具有式I-c结构的至少五个硫代磷酸酯三酯键。

[1478] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸设计成使得一种或多种核苷酸包含在某些条件下易于“自动释放”的磷修饰。即，在某些条件下，特定的磷修饰设计成使得它从寡核苷酸中自切割，以提供例如磷酸二酯，例如天然存在的DNA和RNA中发现的那些。在一些实施例中，此类磷修饰具有-O-L-R^1的结构，其中L和R^1各自独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中，自动释放基团包含吗啉代基团。在一些实施例中，自身释放基团的特征在于将试剂递送到核苷酸间磷接头的能力，所述试剂促进磷原子的进一步修饰，例如脱硫。在一些实施例中，所述试剂是水，并且进一步的修饰是水解以形成磷酸二酯，如在天然存在的DNA和RNA中发现的。

[1479] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸设计成使得通过在磷处的一种或多种特定修饰改善所得的药物性质。本领域充分证实某些寡核苷酸被核酸酶快速降解，并且显示出通过细胞质细胞膜的弱细胞摄取(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)。例如Vives等人，(Nucleic Acids Research(1999)，27(20)：4071-76)发现，与亲本寡核苷酸相比，叔丁基SATE前体外寡核苷酸展示显著增加的细胞穿透。

[1480] 在一些实施例中，在键合磷处的修饰的特征在于它通过一种或多种酯酶、核酸酶和/或细胞色素P450酶转换为磷酸二酯(例如天然存在的DNA和RNA中存在的那些)的能力，所述酶包括但不限于下文列出的那些：

[1481]

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,

[1482]

	CYP3A43
CYP4	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	CYP8A1（前列环素合酶）、CYP8B1（胆汁酸生物合成）
CYP11	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	CYP27A1（胆汁酸生物合成）、CYP27B1（维生素 D3 1-α 羟化酶，激活维生素 D3）、CYP27C1（未知功能）
CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1 (羊毛甾醇(14-α 去甲基化酶)

[1483] 在一些实施例中，在磷处的修饰导致P修饰部分，其特征在于它充当前药，例如P修饰部分促进在去除之前将寡核苷酸递送到所需位置。例如，在一些实施例中，P修饰部分来

源于在键合磷处的PEG化。相关领域的技术人员将了解，各种PEG链长是有用的，并且链长的选择将部分地由寻求通过PEG化实现的结果来确定。例如，在一些实施例中，进行PEG化以减少RES摄取并延长寡核苷酸的体内循环寿命。

[1484] 在一些实施例中，用于根据本公开内容使用的PEG化试剂具有约300g/mol至约100,000g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约300g/mol至约10,000g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约300g/mol至约5,000g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约500g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约1000g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约3000g/mol的分子量。在一些实施例中，PEG化试剂具有约5000g/mol的分子量。

[1485] 在某些实施例中，PEG化试剂是PEG500。在某些实施例中，PEG化试剂是PEG1000。在某些实施例中，PEG化试剂是PEG3000。在某些实施例中，PEG化试剂是PEG5000。

[1486] 在一些实施例中，P修饰部分的特征在于它充当PK增强剂，例如脂质、PEG化脂质等。

[1487] 在一些实施例中，P修饰部分的特征在于它充当促进细胞进入和/或内体逃逸的试剂，例如膜破坏性脂质或肽。

[1488] 在一些实施例中，P修饰部分的特征在于它充当靶向试剂。在一些实施例中，P修饰部分是或包含靶向试剂。如本文使用的，短语“靶向试剂”是与目的有效负载(例如，与寡核苷酸或寡核苷酸组合物)相关的实体，并且还与目的靶位点相互作用，使得与目的有效负载与靶向试剂不结合时，在其它方面可比较的条件下观察到的相比，当与靶向试剂结合时，目的有效负载靶向至目的靶位点实质上更大的程度。靶向试剂可为或包含各种化学部分中的任意种，包括例如小分子部分、核酸、多肽、碳水化合物等。靶向试剂由Adarsh等人，“Organelle Specific Targeted Drug Delivery-A Review,”International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences,2011,第895页进一步描述。

[1489] 示例性此类靶向试剂包括但不限于蛋白质(例如转铁蛋白)、寡肽(例如含有环状和无环RGD的寡肽)、抗体(单克隆和多克隆抗体，例如IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗体)、糖/碳水化合物(例如单糖和/或寡糖(甘露糖、甘露糖-6-磷酸、半乳糖等等))、维生素(例如叶酸)或其它小生物分子。在一些实施例中，靶向部分是类固醇分子(例如胆汁酸，包括胆酸、脱氧胆酸、脱氢胆酸；可的松；地高辛；睾酮；胆固醇；阳离子类固醇，例如具有经由在可的松环的3位置处的双键附着的三甲基氨基甲基酰肼基团的可的松等)。在一些实施例中，靶向部分是亲脂性分子(例如脂环烃、饱和以及不饱和的脂肪酸、蜡、萜烯和多脂环烃例如金刚烷和巴克敏斯特富勒烯)。在一些实施例中，亲脂性分子是萜类化合物，例如维生素A、视黄酸、视黄醛或脱氢视黄醛。在一些实施例中，靶向部分是肽。

[1490] 在一些实施例中，P修饰部分是具有式-X-L-R^1的靶向试剂，其中X、L和R^1各自如上文式I中定义的。

[1491] 在一些实施例中，P修饰部分的特征在于它促进细胞特异性递送。

[1492] 在一些实施例中，P修饰部分的特征在于它落入上述类别中的一种或多种内。例如，在一些实施例中，P修饰部分充当PK增强剂和靶向配体。在一些实施例中，P修饰部分充当前药和内体逃逸剂。相关领域的技术人员将认识到，众多其它此类组合是可能的并且由本公开内容加以考虑。

[1493] 在一些实施例中，碳环基、芳基、杂芳基或杂环基、或者其二价或多价基团是C_3-C_{30}碳环基、芳基、杂芳基或杂环基、或者其二价和/或多价基团。

[1494] 核碱基

[1495] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸中存在的核碱基是天然核碱基或源自天然核碱基的经修饰的核碱基。例子包括但不限于其各自的氨基被酰基保护基团保护的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤，2-氟尿嘧啶，2-氟胞嘧啶，5-溴尿嘧啶，5-碘尿嘧啶，2，6-二氨基嘌呤，氮杂胞嘧啶，嘧啶类似物如假异胞嘧啶和假尿嘧啶，以及其它经修饰的核碱如8-取代的嘌呤、黄嘌呤或次黄嘌呤(后两者是天然降解产物)。示例性经修饰的核碱基公开于Chiu和Rana，RNA，2003，9，1034-1048，Limbach等人，Nucleic Acids Research，1994，22，2183-2196以及Revankar和Rao，Comprehensive Natural Products Chemistry，第7卷，313中。在一些实施例中，经修饰的核碱基是被取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施例中，经修饰的核碱基是例如尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤根据氢键合和/或碱基配对的功能替换。在一些实施例中，核碱基是任选地被取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施例中，核碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。

[1496] 在一些实施例中，经修饰的碱基是任选地被取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施例中，经修饰的核碱基独立地为通过一种或多种修饰进行修饰的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶，通过所述修饰：

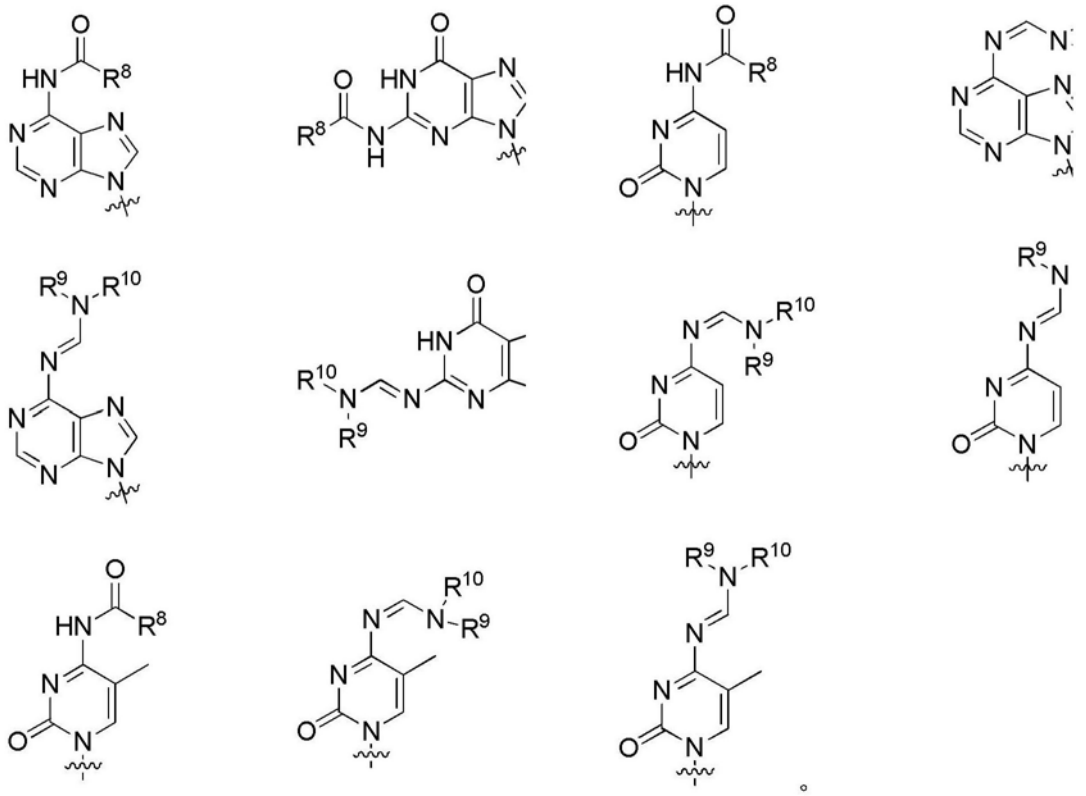
[1497] (1)核碱基被独立地选自以下的一个或多个任选地被取代的基团修饰：酰基、卤素、氨基、叠氮化物、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环基、杂芳基、羧基、羟基、生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白、被取代的甲硅烷基及其组合；

[1498] (2)核碱基的一个或多个原子独立地替换为选自碳、氮或硫的不同原子；

[1499] (3)核碱基中的一个或多个双键是独立地氢化的；或

[1500] (4)将一个或多个芳基或杂芳基环独立地插入核碱基内。

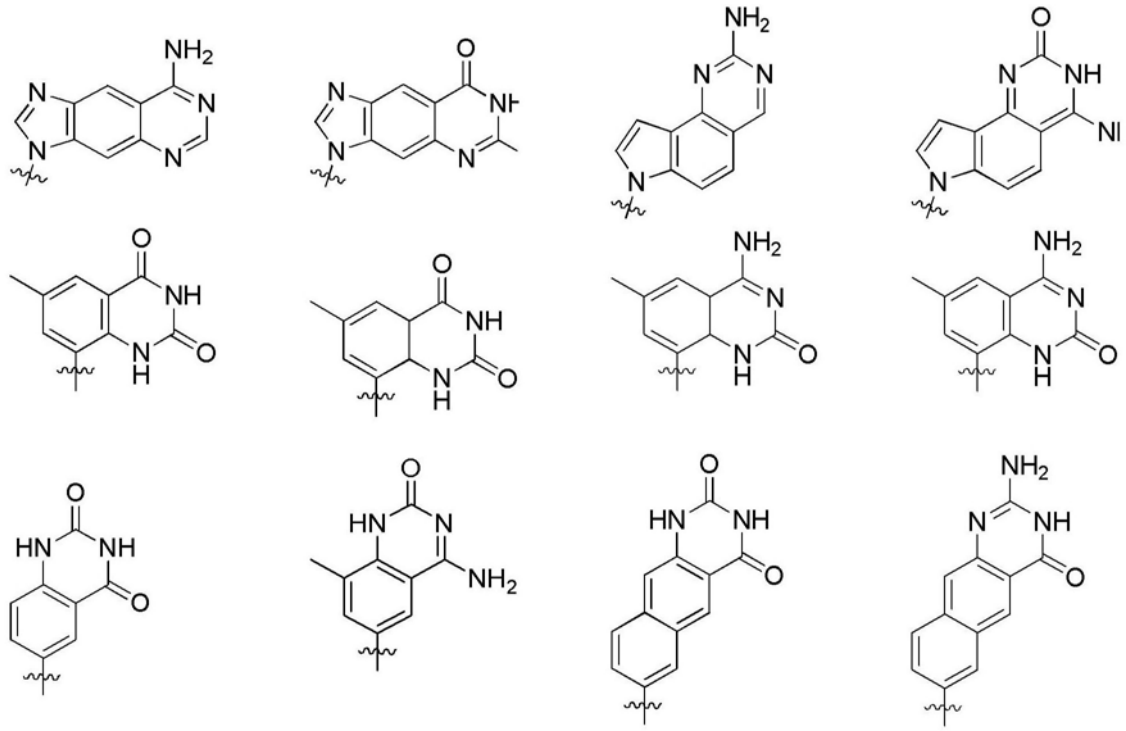
[1501] 由下述通式表示的结构也视为经修饰的核碱基：

[1502] 

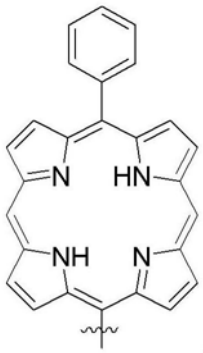
[1503] 其中R^8是任选地被取代的、线性或分支基团，其选自具有1至15个碳原子的脂肪族、芳基、芳烷基、芳氧基烷基、碳环基、杂环基或杂芳基，仅作为例子，包括甲基、异丙基、苯基、苄基或苯氧基甲基；并且R^9和R^{10}各自独立地为选自线性或分支脂肪族、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基的任选地被取代的基团。

[1504] 经修饰的核碱基还包括扩展大小的核碱基，其中已加入一个或多个芳环，例如苯环。Glen Research目录(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中描述的核碱基替换被考虑可用于合成本文所述的核酸。这些扩展大小的核碱基的一些例子在下文显示：

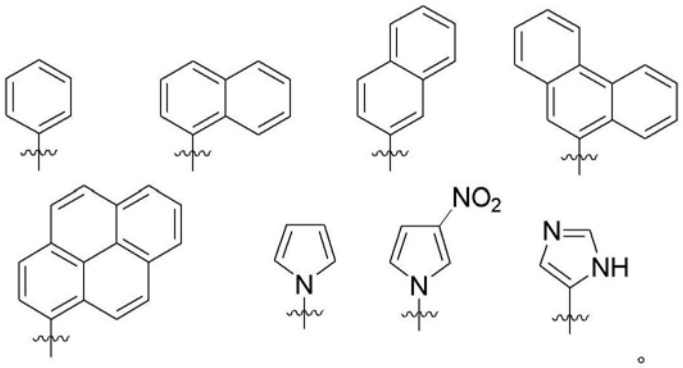
[1505]



[1506] 在本文中，经修饰的核碱基还涵盖不被视为核碱基但是其它部分的结构，例如但不限于，咕啉或卟啉衍生的环。卟啉衍生的碱基替换已在Morales-Rojas，H和Kool，ET，Org.Lett.，2002，4，4377-4380中描述。下文显示的是卟啉衍生的环的例子，其可用作碱基替换：

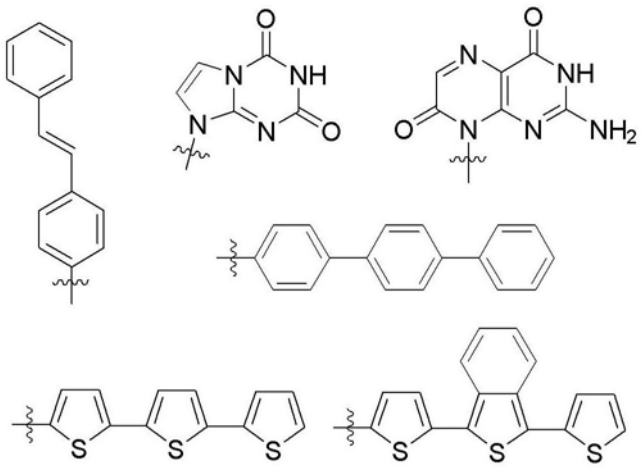
[1507] 

[1508] 在一些实施例中，经修饰的核碱基具有下述结构中的任何一种，是任选地被取代的：

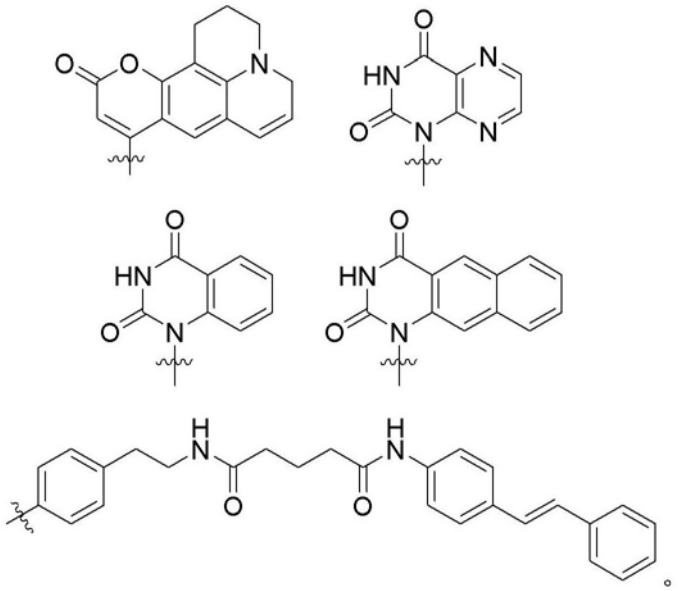
[1509] 

[1510] 在一些实施例中，经修饰的核碱基是荧光的。示例性此类荧光经修饰的核碱基的

例子包括菲、芘、芴、异黄嘌呤、异黄蝶呤、三联苯、三噻吩、苯并噻吩、香豆素、二氧四氢蝶啶、拴系芴、苯并-尿嘧啶和萘-尿嘧啶，如下所示：



[1511]



[1512] 在一些实施例中，经修饰的核碱基是未被取代的。在一些实施例中，经修饰的核碱基是被取代的。在一些实施例中，经修饰的核碱基是被取代的，使得它含有例如杂原子，烷基或者与荧光部分、生物素或抗生物素蛋白部分或其它蛋白质或肽连接的连接部分。在一些实施例中，经修饰的核碱基是“通用碱基”，其不是最经典意义上的核碱基，但其功能类似于核碱基。此类通用碱基的一个代表性例子是3-硝基吡咯。

[1513] 在一些实施例中，其它核苷也可用于本文公开的方法中，并且包括掺入经修饰的核碱基的核苷、或与经修饰的糖共价结合的核碱基。掺入经修饰的核碱基的核苷或核苷酸的一些例子包括4-乙酰基胞苷；5-(羧基羟甲基)尿苷；2’-O-甲基胞苷；5-羧甲氨甲基-2-硫代尿苷；5-羧甲氨甲基尿苷；二氢尿苷；2’-O-甲基假尿苷；β,D-半乳糖基Q核苷；2’-O-甲基鸟苷；N^6-异戊烯尿苷；1-甲基腺苷；1-甲基假尿苷；1-甲基鸟苷；1-甲基鸟苷；2,2-二甲基鸟苷；2-甲基腺苷；2-甲基鸟苷；N^7-甲基鸟苷；3-甲基胞苷；5-甲基胞苷；5-羟甲基胞苷；5-甲酰基胞嘧啶；5-羧基胞嘧啶；N^6-甲基腺苷；7-甲基鸟苷；5-甲氨基乙基尿苷；5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿苷；β,D-甘露糖基Q核苷；5-甲氧羰基甲尿苷；5-甲氧基尿苷；2-甲硫基-N^6-异戊烯腺苷；N-((9-β,d-D-呋喃核糖基-2-甲硫基嘌呤-6-基)氨基甲酰基)苏氨酸；N-((9-

β,D-呋喃核糖基嘌呤-6-基)-N-甲基氨基甲酰基)苏氨酸;尿苷-5-氧基乙酸甲酯;尿苷-5-氧基乙酸(v);假尿嘧啶;Q核苷;2-硫代胞苷;5-甲基-2-硫代尿苷;2-硫代尿苷;4-硫代尿苷;5-甲基尿苷;2'-O-甲基-5-甲基尿苷;和2'-O-甲基尿苷。

[1514] 在一些实施例中,核苷包括6'-修饰的双环核苷类似物,其在6'位置处具有(R)或(S)-手性,并且包括美国专利号7,399,845中描述的类似物。在其它实施例中,核苷包括5'-修饰的双环核苷类似物,其在5'位置处具有(R)或(S)-手性,并且包括美国专利申请公开号20070287831中描述的类似物。

[1515] 在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基包含一个或多个生物分子结合部分,例如抗体、抗体片段、生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白、受体配体或螯合部分。在其它实施例中,核碱基或经修饰的核碱基是5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。在一些实施例中,通过用荧光或生物分子结合部分取代来修饰核碱基或经修饰的核碱基。在一些实施例中,在核碱基或经修饰的核碱基上的取代基是荧光部分。在一些实施例中,在核碱基或经修饰的核碱基上的取代基是生物素或抗生物素蛋白。

[1516] 教导制备某些上述经修饰的核碱基以及其它经修饰的核碱基的代表性美国专利包括但不限于上述美国专利号3,687,808以及美国专利号4,845,205;5,130,30;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,457,187;5,457,191;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121,5,596,091;5,614,617;5,681,941;5,750,692;6,015,886;6,147,200;6,166,197;6,222,025;6,235,887;6,380,368;6,528,640;6,639,062;6,617,438;7,045,610;7,427,672;和7,495,088;所述专利各自的经修饰的核碱基、糖和核苷酸间键合以引用的方式并入。

[1517] 在一些实施例中,碱基是任选地被取代的A、T、C、G或U,其中一个或多个-NH_2独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)$_3$,一个或多个-NH-独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)$_2$-,一个或多个=N-独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)-,一个或多个=CH-独立地且任选地替换为=N-,并且一个或多个=O独立地且任选地替换为=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$,其中两个或更多个-L-R^1为任选连同其插入原子一起形成具有0-10个杂原子环原子的3-30元双环或多环。在一些实施例中,经修饰的碱基是任选地被取代的A、T、C、G或U,其中一个或多个-NH_2独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)$_3$,一个或多个-NH-独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)$_2$-,一个或多个=N-独立地且任选地替换为-C(-L-R^1)-,一个或多个=CH-独立地且任选地替换为=N-,并且一个或多个=O独立地且任选地替换为=S、=N(-L-R^1)或=C(-L-R^1)$_2$,其中两个或多个e-L-R^1任选连同其插入原子一起形成具有0-10个杂原子环原子的3-30元双环或多环,其中所述经修饰的碱基不同于天然A、T、C、G和U。在一些实施例中,碱基是任选地被取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,经修饰的碱基是被取代的A、T、C、G或U,其中经修饰的碱基不同于天然A、T、C、G和U。

[1518] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸或核苷酸类似物是以下任一种中描述的任何经修饰的核苷酸或核苷酸类似物:Albaek等人,2006 J.Org.Chem.71:7731-7740;Braasch等人,Chem.Biol.,2001,8,1-7;Chattopadhyaya等人,2009 J.Org.Chem.74:18-134;Elayadi等人,Curr.Opinion Invens.Drugs,2001,2,5561;Frieden等人2003 Nucl.Acids Res.21:6365-6372;Freier等人,1997 Nucl.Acids Res.25:4429-4443;Gryaznov等人,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;Koshkin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;Leumann等人,2002 Bioorg.Med.Chem.10:841-854;Mesmaeker等人,Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Morita等人,2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita等人,2002Bioo.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;Oram等人,Curr.Opinion Mol.Ther.,2001,3,239-243;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等人,From Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh等人,1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh等人,1998J.Org.Chem.63:10035-39;Singh等人,1998 J.Org.Chem.63:6078-6079;Singh等人,1998 Chem.Commun.4:455-456;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Srivastava等人,2007 J.Am.Chem.Soc,129:8362-8379;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;Wahlestedt等人,2000 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.97:5633-5638;美国专利号3,687,808;4,845,205;5,130,302;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121;5,596,091;5,614,617;5,645,985;5,681,941;5,750,692;6,268,490;6,525,191;6,670,461;6,770,748;6,794,499;7,034,133;7,053,207;7,399,845;和7,427,672;美国专利公开号US2004/0171570;US2005/0130923;US2007/0287831;和US2008/0039618;美国专利申请号12/129,154;60/989,574;61/026,995;61/026,998;61/056,564;61/086,231;61/097,787;和61/099,844;PCT国际申请号PCT/US2008/064591;PCT/US2008/066154;和PCT/US2008/068922。WO 2004/106356;WO 1994/14226;WO 2005/021570;WO 2007/134181;WO 2007/0900071;WO 2008/154401;WO2008/101157;WO2008/150729;WO2009/006478;或WO 2016/079181。示例性核碱基还在US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中描述,所述专利各自以引用的方式并入本文。

[1519] 糖

[1520] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。

[1521] 最常见的天然存在的核苷酸由与核碱基腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)和胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)连接的核糖组成。还考虑了经修饰的核苷酸,其中核苷酸中的磷酸基或键合磷可与糖或经修饰的糖的不同位置连接。作为非限制性例子,磷酸基或键合磷可与糖

或修饰糖的2'、3'、4'或5'羟基部分连接。在该上下文中还考虑了掺入如本文所述的经修饰的核碱基的核苷酸。在一些实施例中，根据本公开内容的方法使用包含未保护的-OH部分的核苷酸或经修饰的核苷酸。

[1522] 其它经修饰的糖也可掺入所提供的寡核苷酸内。在一些实施例中，经修饰的糖含有在2'位置处的一个或多个取代基，包括下述之一：-F；-CF_3、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-OR'、-SR'或-N(R')$_2$，其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的；-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}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)、-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH(C_1-C_{10}烷基)$_2$、-NH-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)，其中所述烷基、亚烷基、烯基和炔基可为被取代的或未被取代的。取代基的例子包括但不限于O(CH_2)$_n$$OCH_3$和-O($CH_2$)$_n$$NH_2$，其中n为1至约10、MOE、DMAOE、DMAEOE。本文还考虑了WO 2001/088198；和Martin等人，Helv.Chim.Acta，1995，78，486-504中描述的经修饰的糖。在一些实施例中，经修饰的糖包含一个或多个选自以下的基团：被取代的甲硅烷基基团、RNA切割基团、报告基团、荧光标记、嵌入剂、用于改善核酸的药代动力学性质的基团、用于改善核酸的药效学性质的基团或具有类似性质的其它取代基。在一些实施例中，在糖或经修饰的糖的2'、3'、4'、5'或6'位置中的一个或多个处进行修饰，包括在3'末端核苷酸上的糖的3'位置或5'末端核苷酸的5'位置中。

[1523] 在一些实施例中，2'-修饰是2'-F。

[1524] 在一些实施例中，核糖的2'-OH替换为取代基，所述取代基包括下述之一：-H，-F；-CF_3、-CN、-N_3、-NO、-NO_2、-OR'、-SR'或-N(R')$_2$，其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的；-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}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)、-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH-(C_1-C_{10}烷基)或-O-(C_1-C_{10}亚烷基)-NH(C_1-C_{10}烷基)$_2$、-NH-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)或-N(C_1-C_{10}烷基)-(C_1-C_{10}亚烷基)-O-(C_1-C_{10}烷基)，其中所述烷基、亚烷基、烯基和炔基可为被取代的或未被取代的。在一些实施例中，2'-OH替换为-H(脱氧核糖)。在一些实施例中，2'-OH替换为-F。在一些实施例中，2'-OH替换为-OR'。在一些实施例中，2'-OH替换为-OMe。在一些实施例中，2'-OH替换为-OCH_2CH_2OMe。

[1525] 经修饰的糖还包括锁核酸(LNA)。在一些实施例中，糖碳原子上的两个取代基一起形成二价部分。在一些实施例中，两个取代基在两个不同的糖碳原子上。在一些实施例中，所形成的二价部分具有如本文所定义的-L-结构。在一些实施例中，-L-为-O-CH_2-，其中-CH_2-任选地被取代。在一些实施例中，-L-为-O-CH_2-。在一些实施例中，-L-为-O-CH(Et)-。在一些实施例中，-L-在糖部分的C2和C4之间。在一些实施例中，锁核酸具有下文所示的结构。示出了下面结构的锁核酸，其中Ba表示如本文所述的核碱基或改性核碱基，并且其中R^{2s}为-OCH_2C4'-。

[1526]



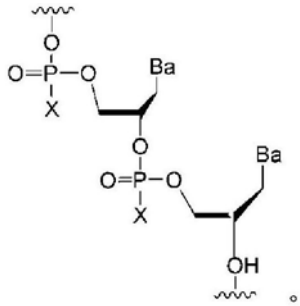
C2'OCH$_2$C4'LNA（锁核酸）

[1527] 在一些实施例中，经修饰的糖为ENA，如例如Seth等人，J Am Chem Soc.2010 October 27;132(42):14942-14950中描述的那些。在一些实施例中，经修饰的糖是在XNA(异核酸)中发现的任何糖，例如阿拉伯糖、脱水己糖醇、苏糖、2'氟阿拉伯糖或环己烯。

[1528] 经修饰的糖包括糖模拟物，如代替呋喃戊糖基糖的环丁基或环戊基部分。教导此类经修饰的糖结构的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利号:4,981,957;5,118,800;5,319,080;和5,359,044。考虑的一些经修饰的糖包括其中核糖环内的氧原子替换为氮、硫、硒或碳的糖。在一些实施例中，经修饰的糖是经修饰的核糖，其中核糖环内的氧原子替换为氮，并且其中氮任选地被烷基(例如甲基、乙基、异丙基等)取代。

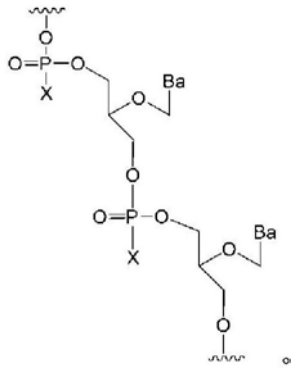
[1529] 经修饰的糖的非限制性例子包括甘油，其形成甘油核酸(GNA)类似物。GNA类似物的一个例子显示于下文，并且在Zhang,R等人,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,5846-5847;Zhang L等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,4174-4175和Tsai CH等人,PNAS,2007,14598-14603(X=O$^-$)中描述：

[1530]

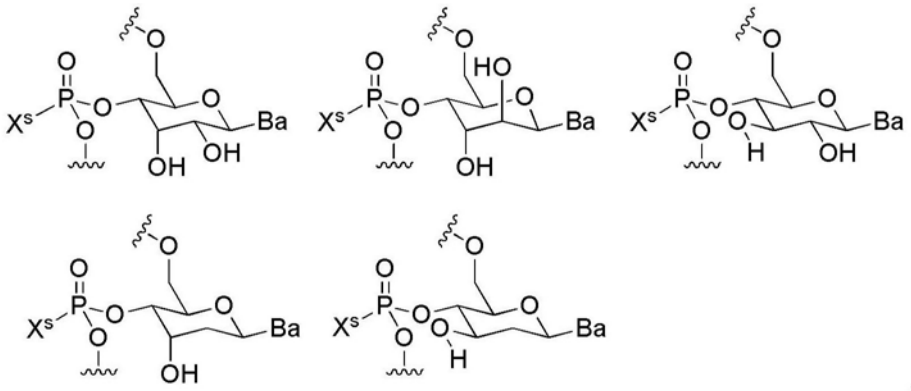


[1531] 基于甲酰基甘油的混合缩醛胺的GNA衍生的类似物的另一个例子，柔性核酸(FNA)在Joyce GF等人，PNAS，1987，84，4398-4402以及Heuberger BD和Switzer C，J.Am.Chem.Soc.,2008,130,412-413中描述，并且显示于下文：

[1532]

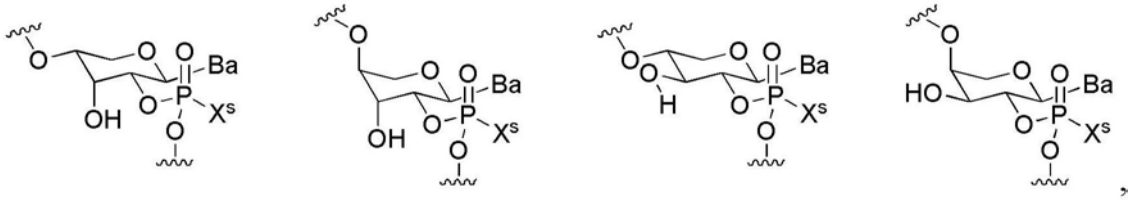


[1533] 经修饰的糖的另外的非限制性例子包括吡喃己糖基(6'至4')、吡喃戊糖基(4'至2')、吡喃戊糖基(4'至3')或四呋喃糖基(3'至2')糖。在一些实施例中，吡喃己糖基(6'至4')糖是下式中的任何一种：

[1534] 

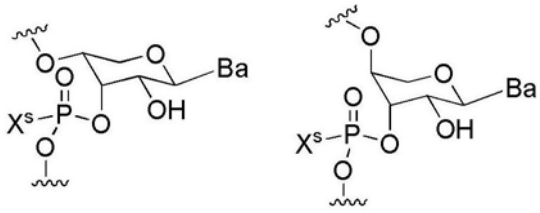
[1535] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，并且Ba如本文定义的。

[1536] 在一些实施例中，吡喃戊糖基(4’至2’)糖是下式中的任何一种：

[1537] 

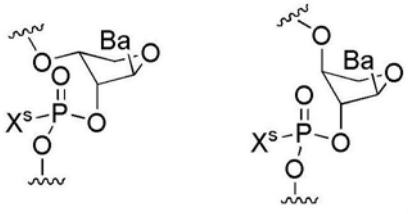
[1538] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，并且Ba如本文定义的。

[1539] 在一些实施例中，吡喃戊糖基(4’至3’)糖是下式中的任何一种：

[1540] 

[1541] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，并且Ba如本文定义的。

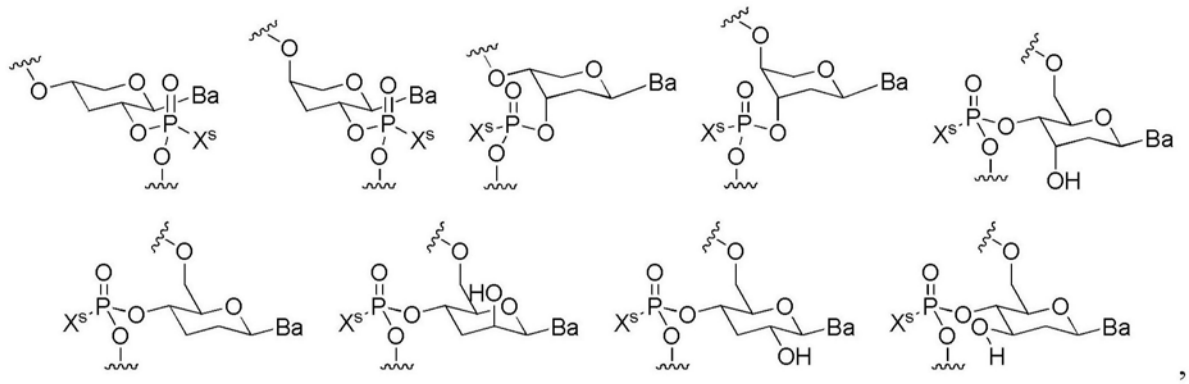
[1542] 在一些实施例中，四呋喃糖基(3’至2’)糖具有下式中的任一：

[1543] 

[1544] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，并且Ba如本文定义的。

[1545] 在一些实施例中，经修饰的糖是下式中的任何一种：

[1546]

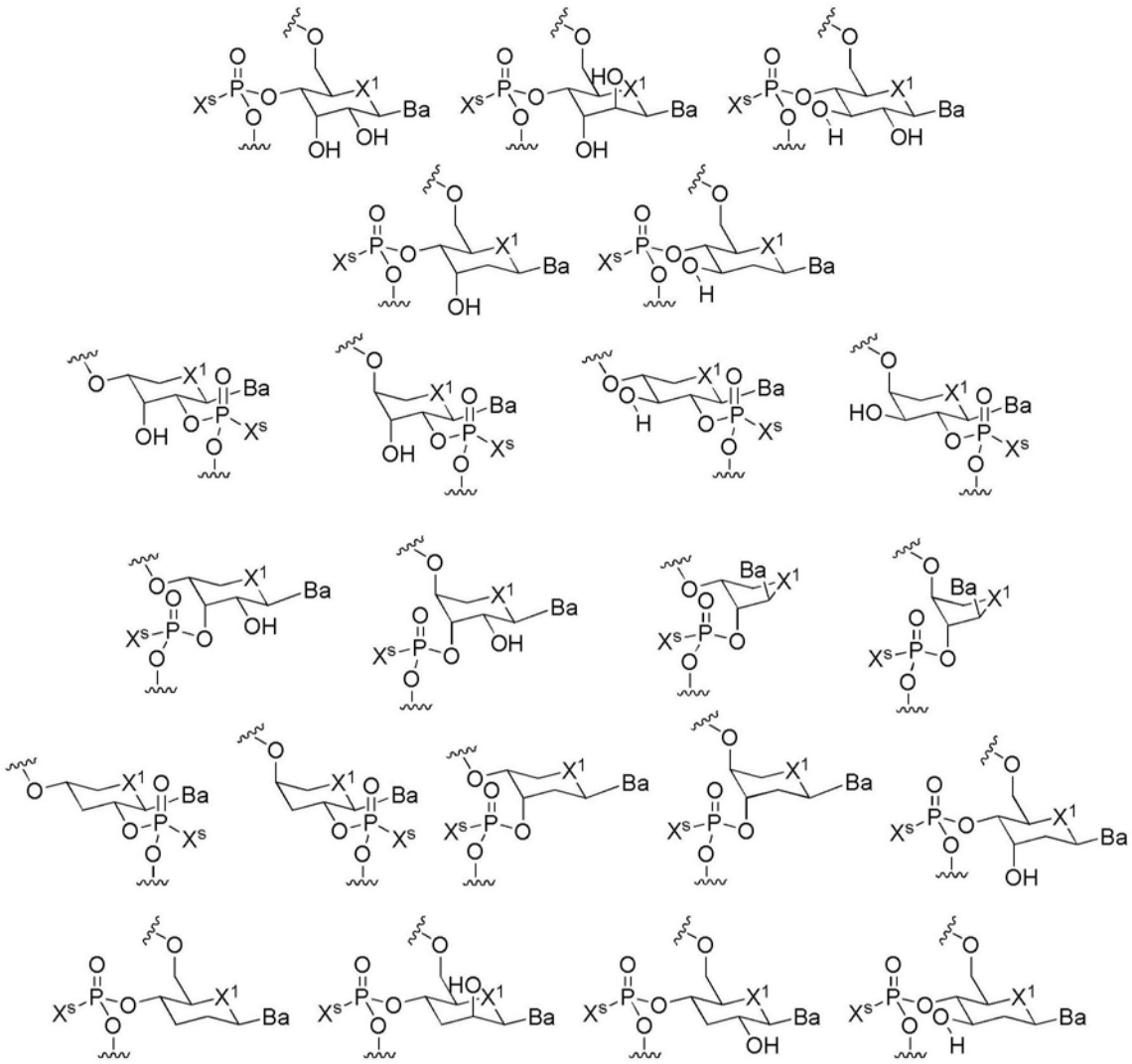


[1547] 其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，并且Ba如本文定义的。

[1548] 在一些实施例中，糖部分中的一个或多个羟基任选地且独立地替换为卤素、R’-N(R’)$_2$、-OR’或-SR’，其中每个R’独立地如上文定义且在本文中描述的。

[1549] 在一些实施例中，糖模拟物如下所示，其中X^s对应于本文所述的P修饰基团“-XLR^1”，Ba如本文定义的，并且X^1选自-S-、-Se-、-CH_2-、-NMe-、-NEt-或-NiPr-。

[1550]



[1551] 在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物中至少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)(包括在内)的糖是经修饰的。在一些实施例中，仅嘌呤残基是经修饰的(例如，约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如，55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基是经修饰的)。在一些实施例中，仅嘧啶残基是经修饰的(例如，约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如，55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘧啶残基是经修饰的)。在一些实施例中，嘌呤和嘧啶残基两者均为经修饰的。

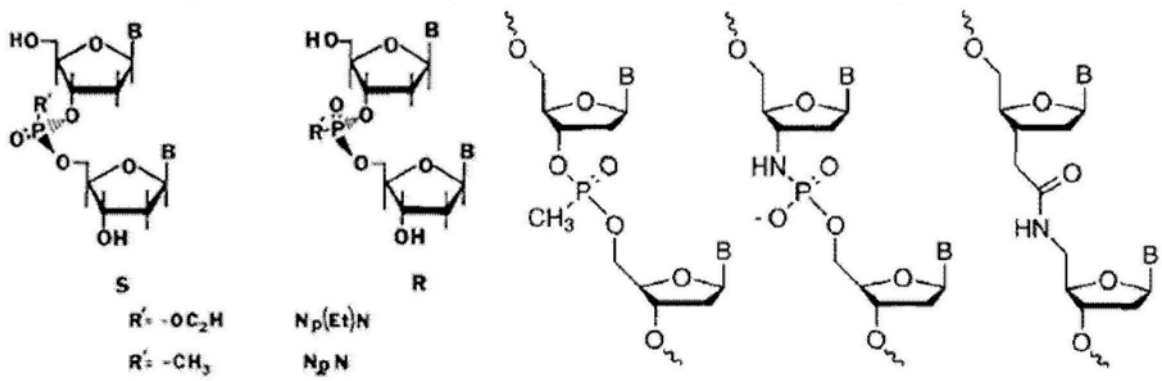
[1552] 可通过本领域已知的方法制备经修饰的糖和糖模拟物，包括但不限于：A.Eschenmoser，Science(1999)，284:2118;M.Bohringer等人，Helv.Chim.Acta(1992)，75:1416-1477;M.Egli等人，J.Am.Chem.Soc.(2006)，128(33):10847-56;A.Eschenmoser in Chemical Synthesis:Gnosis to Prognosis，C.Chatgilialoglu和V.Sniekus，编辑，(Kluwer Academic，Netherlands，1996)，第293页;K.-U.Schoning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;和A.Eschenmoser，Science(1999)，284:2118。对2'修饰的修饰可在Verma，S.等人Annu.Rev.Biochem.1998，67，99-134及其中的所有参考文献中找到。对核糖的特异性修饰可在下述参考文献中找到:2'-氟(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)。在一些实施例中，经修饰的糖是PCT公开号WO2012/030683中描述的那些中的任一种，所述专利以引用的方式并入本文和/或在本文中描述。在一些实施例中，经修饰的糖是以下任一种中描述的任何经修饰的糖:Gryaznov，S;Chen，J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994，116，3143;Hendrix等人，1997Chem.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;Koshkin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.Supp.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,From 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。

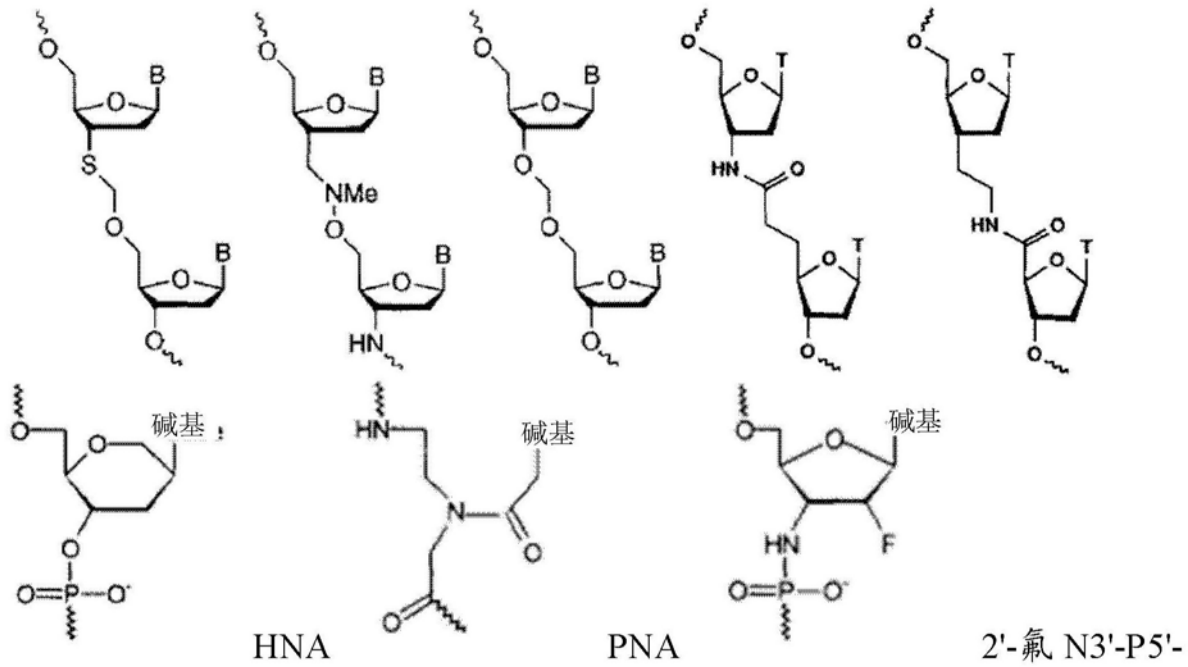
[1553] 在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的戊糖或己糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的戊糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的己糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的核糖或己糖醇部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的核糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地被取代的己糖醇部分。

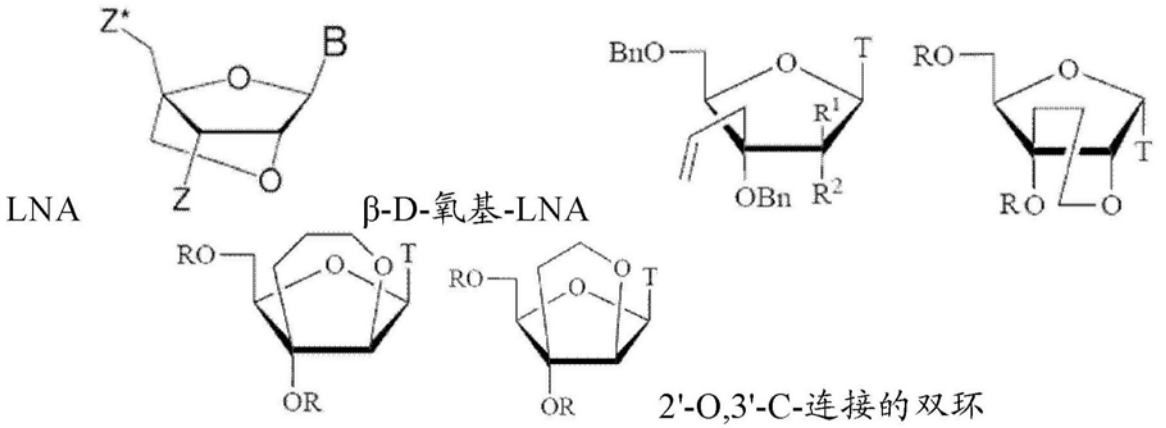
[1554] 在一些实施例中,示例性经修饰的核苷酸间键合和/或糖选自:

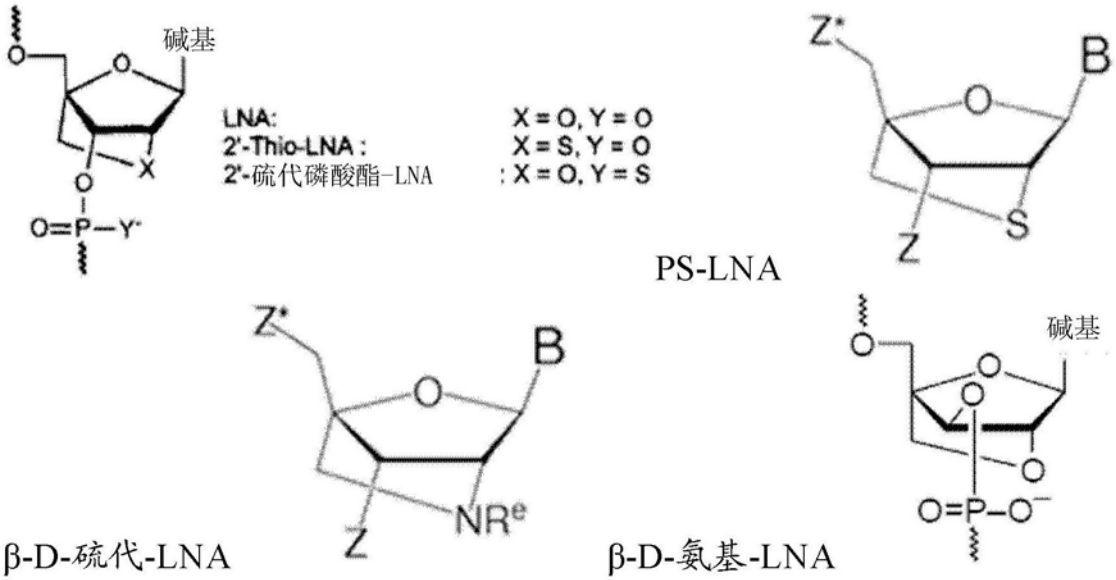
[1555]



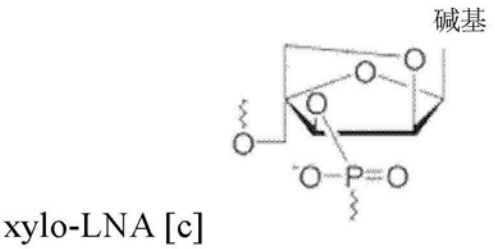
[1556]


碱基
HNA
PNA
2'-氟 N3'-P5'-
氨基磷酸酯

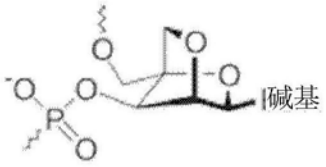

LNA
β-D-氧基-LNA
2'-O,3'-C-连接的双环


碱基
LNA:
2'-Thio-LNA :
2'-硫代磷酸酯-LNA
X = O, Y = O
X = S, Y = O
: X = O, Y = S
PS-LNA
β-D-硫代-LNA
β-D-氨基-LNA

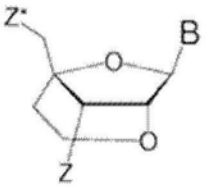
[1557]



xylo-LNA [c]

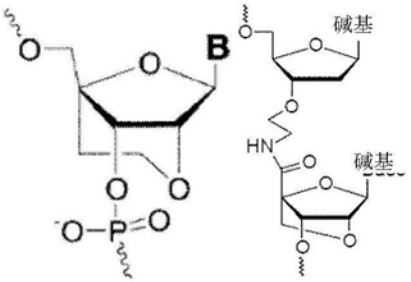


α-L-LNA

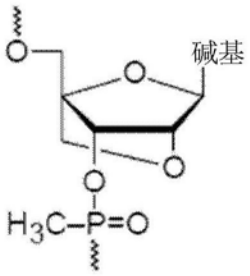


ENA

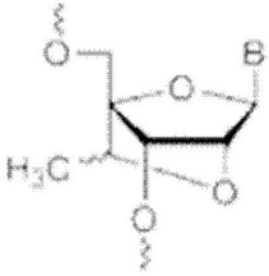
β-D-ENA



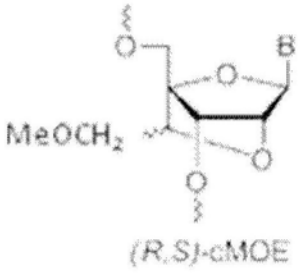
酰胺连接的 LNA



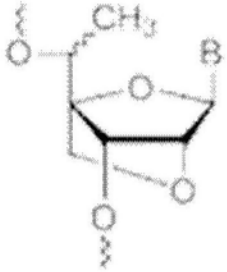
甲基膦酸酯-LNA



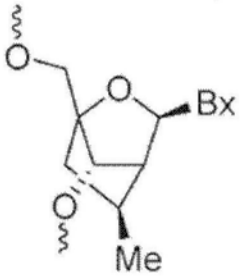
(*R*, *S*)-cEt



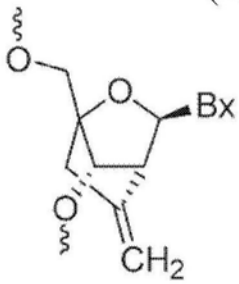
(*R*, *S*)-cMOE



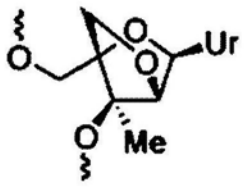
(*R*, *S*)-5'-Me-LNA



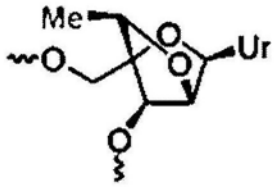
S-Me cLNA



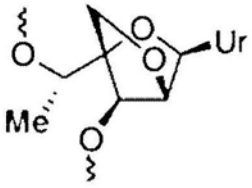
亚甲基-cLNA



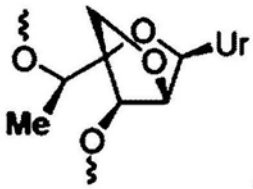
3'-Me-α-L-LNA



R-6'-Me-α-L-LNA



S-5'-Me-α-L-LNA



R-5'-Me-α-L-LNA

[1558] 在一些实施例中，R^1为如定义且描述的R。在一些实施例中，R^2为R。在一些实施例中，R^e为R。在一些实施例中，R^e为H、CH_3、Bn、$COCF_3$、苯甲酰基、苄基、茀-1-基羰基、茀-1-基甲基、2-氨乙基。在一些实施例中，示例性经修饰的核苷酸间键合和/或糖选自以下中描述的那些：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；Schuhz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，1998J.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.Supp.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；和US 6,440,739，所述参考文献各自的碱基和糖修饰以引用的方式并入本文。

[1559] 在一些实施例中，本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸和寡核苷酸组合物。例如，在一些实施例中，所提供的组合物含有预定水平的一种或多种个别寡核苷酸类型，其中所述寡核苷酸类型由以下限定：1)碱基序列；2)主链键合的模式；3)主链手性中心的模式；以及4)主链P修饰的模式。在一些实施例中，特定的寡核苷酸类型可由以下限定：1A)碱基身份；1B)碱基修饰的模式；1C)糖修饰的模式；2)主链键合的模式；3)主链手性中心的模式；以及4)主链P修饰的模式。在一些实施例中，具有相同寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[1560] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是P修饰单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是构型Rp的立体单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是构型Sp的立体单聚体。

[1561] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是P修饰交替聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体交替聚体。

[1562] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是P修饰嵌段聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体嵌段聚体。

[1563] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是缺口聚体

[1564] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是跳读聚体。

[1565] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是半聚体。在一些实施例中,半聚体是寡核苷酸,其中5'末端或3'末端具有的序列具有寡核苷酸的剩余部分不具有的结构特征。在一些实施例中,5'末端或3'末端具有或包含2至20个核苷酸。在一些实施例中,结构特征是碱基修饰。在一些实施例中,结构特征是糖修饰。在一些实施例中,结构特征是P修饰。在一些实施例中,结构特征是手性核苷酸间键合的立体化学。在一些实施例中,结构特征是或包含手性核苷酸间键合的碱基修饰、糖修饰、P修饰或立体化学、或其组合。在一些实施例中,半聚体是其中5'末端序列的每个糖部分共享共同的修饰的寡核苷酸。在一些实施例中,半聚体是其中3'末端序列的每个糖部分共享共同的修饰的寡核苷酸。在一些实施例中,5'或3'末端序列的共同糖修饰不被寡核苷酸中的任何其它糖部分共享。在一些实施例中,示例性半聚体是寡核苷酸,其包含在一个末端处具有取代或未被取代的2'-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷、β-D-核糖核苷或β-D-脱氧核糖核苷(例如2'-MOE修饰的核苷以及LNA™或ENA™双环糖修饰的核苷)的序列,以及从另一个末端处具有不同糖部分的核苷(例如取代或未被取代的2'-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷或天然核苷)的序列。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、缺口聚体、半聚体和跳读聚体中的一种或多种的组合。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、缺口聚体和跳读聚体中的一种或多种的组合。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是交替聚体和缺口聚体两者。在一些实施例中,所提供的核苷酸是缺口聚体和跳读聚体两者。化学和合成领域的技术人员将认识到,众多其它模式组合是可用的,并且仅受到根据本公开内容的方法合成所提供的寡核苷酸所需的组成部分的商业可用性和/或合成可及性的限制。在一些实施例中,半聚体结构提供有利益处,如由图29例示的。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是5'-半聚体,其包含在5'末端序列中的经修饰的糖部分。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是5'-半聚体,其包含在5'末端序列中的经修饰的2'-糖部分。

[1566] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的核苷酸。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的核苷。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的LNA。

[1567] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的天然核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地被取代的经修饰的核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷;5-羟甲基胞苷,5-甲酰基胞嘧啶或5-羧基胞嘧啶。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷。

[1568] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的糖。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含在天然存在的DNA和RNA中发现的一种或多种任选地被取代的糖。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的核糖或脱氧核糖。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的核糖或脱氧核糖,其中所述核糖或脱氧核糖部分的一个或多个羟基任选地且独立地替换为卤素、R'、-N

(R')$_2$、-OR'或-SR',其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被卤素、R'、-N(R')$_2$、-OR'或-SR'取代,其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被卤素取代。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被一个或多个-F卤素取代。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被-OR'取代,其中每个R'独立地如上文定义且在本文中描述的。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被-OR'取代,其中每个R'独立地为任选地被取代的C_1-C_6脂肪族。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被-OR'取代,其中每个R'独立地为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被-OMe取代。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一种或多种任选地被取代的脱氧核糖,其中所述脱氧核糖的2'位置任选地且独立地被-O-甲氧基乙基取代。

[1569] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是单链寡核苷酸。

[1570] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是杂交的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是部分杂交的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是完全杂交的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是双链寡核苷酸。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是三链寡核苷酸(例如,三链体)。

[1571] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是嵌合的。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是DNA-RNA嵌合体、DNA-LNA嵌合体等。

[1572] 在一些实施例中,可根据本公开内容的方法修饰包含WO2012/030683中描述的寡核苷酸的任何一种结构,以提供其手性控制的变体。例如,在一些实施例中,手性控制的变体包含在任何一个或多个键合磷处的立体化学修饰和/或在任何一个或多个键合磷处的P修饰。例如,在一些实施例中,WO2012/030683的寡核苷酸的特定核苷酸单元被预选为在该核苷酸单元的键合磷处是立体化学修饰的和/或在该核苷酸单元的键合磷处是P修饰的。例如,WO2012/030683的相关公开内容以引用的方式整体并入本文。

[1573] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是治疗剂。

[1574] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是反义寡核苷酸.

[1575] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是抗基因寡核苷酸。

[1576] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是诱饵寡核苷酸。

[1577] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是DNA疫苗的部分。

[1578] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是免疫调节性寡核苷酸,例如免疫刺激性寡核苷酸和免疫抑制性寡核苷酸。

[1579] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是佐剂。

[1580] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是适体。

[1581] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是核糖酶。

[1582] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是脱氧核酶(DNAzyme或DNA酶)。

[1583] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是siRNA。

[1584] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是微小RNA或miRNA。

[1585] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是ncRNA(非编码RNA),包括长链非编码RNA(lncRNA)和小非编码RNA,例如piwi相互作用RNA(piRNA)。

[1586] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸与结构RNA例如tRNA互补。

[1587] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是核酸类似物,例如GNA、LNA、PNA、TNA和吗啉代。

[1588] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是P修饰的前药。

[1589] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是引物。在一些实施例中,引物用于基于聚合酶的链式反应(即PCR)中,以扩增核酸。在一些实施例中,引物用于任何已知的PCR变体,例如逆转录PCR(RT-PCR)和实时PCR中。

[1590] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸表征为具有调节RNA酶H激活的能力。例如,在一些实施例中,通过立体控制的硫代磷酸酯核酸类似物的存在来调节RNA酶H激活,其中天然DNA/RNA比Rp立体异构体更敏感或同样敏感,所述Rp立体异构体依次又比相应的Sp立体异构体更敏感。

[1591] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸表征为具有间接或直接增加或降低蛋白质活性、或者抑制或促进蛋白质表达的能力。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的特征在于它可用于控制细胞增殖、病毒复制和/或任何其它细胞信号传导过程。

[1592] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约200个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约180个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约160个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约140个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约120个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约100个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约90个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约80个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约70个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约60个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约50个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约40个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约30个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约29个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约28个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约27个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约26个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约25个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约24个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约23个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约22个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约21个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约2至约20个核苷酸单元。

[1593] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约4至约200个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸为长度约4至约180个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡

核苷酸为长度约4至约160个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约140个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约120个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约100个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约90个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约80个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约70个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约60个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约50个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约40个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约30个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约29个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约28个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约27个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约26个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约25个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约24个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约23个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约22个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约21个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约4至约20个核苷酸单元。

[1594] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约5至约10个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约10至约30个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约15至约25个核苷酸单元。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸为长度约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元。

[1595] 在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少2个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少3个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少4个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少5个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少6个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少7个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少8个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少9个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少10个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少11个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少12个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少13个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少14个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少15个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少16个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少17个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少18个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少19个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少20个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少21个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少22个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少23个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少24个核苷酸单元。在一些实施例中，寡核苷酸为长度至少25个核苷酸单元。在一些其它实施例中，寡核苷酸为长度至少30个核苷酸单元。在一些其它实施例中，寡核苷酸为长度至少18个核苷酸单元的互补链的双链体。在一些其它实施例中，寡核苷酸为长度至少21个核苷酸单元的互补链的双链体。

[1596] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5’末端和/或3’末端是经修饰的。在一些实

施例中，所提供的寡核苷酸的5’末端和/或3’末端用末端帽部分进行修饰。示例性此类修饰包括末端帽部分在本文和本领域中广泛描述，例如但不限于美国专利申请公开US 2009/0023675A1中描述的那些。

[1597] 在一些实施例中，具有特征在于1)共同的碱基序列和长度、2)共同的主链键合模式、以及3)共同的主链手性中心模式的寡核苷酸类型的寡核苷酸，具有相同的化学结构。例如，它们具有相同的碱基序列、核苷酸修饰的相同模式、主链键合的相同模式(即核苷酸间键合类型的模式，例如磷酸盐、硫代磷酸酯等)、主链手性中心的相同模式(即键合磷立体化学(Rp/Sp)的模式)、以及主链磷修饰的相同模式(例如，式I中的“-XLR^1”基团的模式)。

[1598] 本公开内容提供了包含多种所提供的寡核苷酸或由多种所提供的寡核苷酸组成的组合物(例如，手性控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施例中，所有此类所提供的寡核苷酸具有相同的类型，即，全部具有相同的碱基序列、主链键合的模式(即核苷酸间键合类型的模式，例如磷酸盐、硫代磷酸酯等)、主链手性中心的模式(即键合磷立体化学(Rp/Sp)的模式)、以及主链磷修饰的模式(例如，式I中的“-XLR^1”基团的模式)。在一些实施例中，相同类型的所有寡核苷酸都是相同的。然而，在许多实施例中，所提供的组合物包含多种寡核苷酸类型，通常为预定的相对量。

[1599] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含一种或多种所提供的寡核苷酸类型的组合。化学和医学领域的技术人员将认识到，所提供的组合物中一个或多个类型所提供的寡核苷酸各自的选择和量将取决于该组合物的预期用途。即，相关领域的技术人员将设计所提供的手性控制的寡核苷酸组合物，使得其中包含的所提供的寡核苷酸的量和类型促使组合物作为整体具有某些期望的特征(例如，生物学期望的、治疗上期望的等)。

[1600] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含两种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含三种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含四种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含五种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含六种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含七种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含八种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含九种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含十种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含十五种或更多种所提供的寡核苷酸类型的组合。

[1601] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物是一定量的具有Rp构型的手性均一的米泊美生和一定量的具有Sp构型的手性均一的米泊美生的组合。

[1602] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物是一定量的具有Rp构型的手性均一的米泊美生、一定量的具有Sp构型的手性均一的米泊美生、以及一定量的具有所需非对映异构体形式的一种或多种手性纯的米泊美生的组合。

[1603] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸类型选自WO/2014/012081和WO/2015/107425

中描述的那些，所述专利各自的寡核苷酸、寡核苷酸类型、寡核苷酸组合物及其方法以引用的方式并入本文。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含选自WO/2014/012081和WO/2015/107425中描述的那些的寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[1604] 脂质的掺入

[1605] 脂质可通过根据本公开内容的许多类型的方法掺入所提供的技术内。在一些实施例中，脂质与所提供的寡核苷酸物理混合，以形成所提供的组合物。在一些实施例中，脂质与寡核苷酸化学缀合。

[1606] 在一些实施例中，提供的组合物包含两种或更多种脂质。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两种或更多种缀合的脂质。在一些实施例中，所述两种或更多种缀合的脂质是相同的。在一些实施例中，所述两种或更多种缀合的脂质是不同的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物包含不超过一种脂质。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合脂质。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的脂质。

[1607] 脂质可任选地通过接头与生物活性剂例如寡核苷酸缀合。根据本公开内容，可利用本领域中的各类接头。在一些实施例中，接头包含磷酸基，其可例如通过与寡核苷酸合成中采用的那些相似的化学用于缀合脂质。在一些实施例中，接头包含酰胺、酯或醚基团。在一些实施例中，接头具有-L^{LD}-的结构。在一些实施例中，接头具有-L-的结构。在一些实施例中，在缀合至寡核苷酸后，脂质形成具有-L^{LD}-R^{LD}结构的部分，其中L^{LD}和R^{LD}各自独立地如本文定义且描述的。在一些实施例中，在缀合至寡核苷酸后，脂质形成具有-L-R^{LD}结构的部分，其中L和R^{LD}各自独立地如本文定义且描述的。

[1608] 在一些实施例中，-L-包含二价脂肪族链。在一些实施例中，-L-包含磷酸基。在一些实施例中，-L-包含硫代磷酸酯基团。在一些实施例中，-L-具有-C(O)NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(S^-)-的结构。

[1609] 脂质可任选地通过接头在各种合适的位置处与寡核苷酸缀合。在一些实施例中，脂质通过5'-OH基团缀合。在一些实施例中，脂质通过3'-OH基团缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个碱基缀合。在一些实施例中，脂质通过一个或多个核苷酸间键合掺入。在一些实施例中，寡核苷酸可含有多个缀合的脂质，其通过其5'-OH、3'-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键合独立地缀合。

[1610] 如本公开内容中证实的，脂质与寡核苷酸的缀合可令人惊讶地改善寡核苷酸的性质，例如安全性、活性、递送等。

[1611] 某些生物学应用和用途

[1612] 如本文所述，所提供的组合物和方法能够改变转录物的剪接。在一些实施例中，所提供的组合物和方法提供了与参考模式相比改善的转录物剪接模式，所述参考模式是来自选自以下的参考条件的模式：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。改善可为任何所需生物学功能的改善。在一些实施例中，例如，在DMD中，改善是由其产生具有改善的生物活性的肌营养不良蛋白的mRNA产生。在一些其它实施例中，例如，改善是STAT3、HNRNPH1和/或KDR的下调，以通过强制剪接诱导的无义介导的衰变(DSD-NMD)缓和肿瘤进展、恶性肿瘤和血管生成。

[1613] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于改变靶转录物的剪接的方法，其包括施

用包含第一多种寡核苷酸的组合物，其中所述靶转录物的剪接相对于选自以下的参考条件是改变的：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[1614] 在一些实施例中，本公开内容提供了从靶转录物生成一组剪接产物的方法，所述方法包括以下步骤：

[1615] 使含有靶转录物的剪接系统与所提供的组合物以一定量、在一定时间内和在足以生成与在参考条件下生成的一组不同的一组剪接产物的条件下接触，所述参考条件选自所提供的组合物中脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[1616] 如本领域众所周知的，许多疾病和/或状况与转录物剪接相关。例如，参见Garcia-Blanco等人，Alternative splicing in disease and therapy，Nat.Biotechnol.2004 May;22(5):535-46;Wang等人，Splicing in disease:disruption of the splicing code and the decoding machinery，Nat Rev Genet.2007 Oct;8(10):749-61;Havens等人，Targeting RNA splicing for disease therapy，Wiley Interdiscip Rev RNA.2013 May-Jun;4(3):247-66;Perez，Antisense mediated splicing modulation for inherited metabolic diseases:challenges for delivery，Nucleic Acid Ther.2014 Feb;24(1):48-56;等。另外的示例性靶和/或疾病在Xiong等人，The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease，Science.2015 Jan 9;347(6218):1254806.doi:10.1126/science.1254806中描述。在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的组合物和方法，包括但不限于本公开内容中引用的参考文献中描述的那些。

[1617] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括将本文所述的寡核苷酸组合物施用于受试者。

[1618] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括将所提供的寡核苷酸组合物施用于受试者，所述寡核苷酸组合物包含脂质以及所述脂质与之缀合的第一多种寡核苷酸，所述寡核苷酸：

[1619] 1)具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列；和

[1620] 2)包含一个或多个经修饰的糖部分和经修饰的核苷酸间键合，

[1621] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[1622] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法，其包括将寡核苷酸组合物施用于受试者，所述寡核苷酸组合物包含脂质以及通过以下限定的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸

[1623] 1)碱基序列；

[1624] 2)主链键合的模式；

[1625] 3)主链手性中心的模式；和

[1626] 4)主链磷修饰的模式，

[1627] 所述组合物是手性控制的，因为对于特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，相对于具有相同碱基序列的基本上外消旋的寡核苷酸制剂，它是富集的，其中：

[1628] 所述脂质与第一多种的一种或多种寡核苷酸缀合；和

[1629] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接相对于在选自以下的参考条件下观察到的那种是改变的：组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[1630] 在一些实施例中，疾病是这样的疾病，其中在施用所提供的组合物后，一种或多种剪接的转录物修复、恢复或引入新的有益功能。例如，在DMD中，在跳读一个或多个外显子后，肌营养不良蛋白的功能可通过截短但(部分)活性形式来恢复或部分恢复。其它例子包括但不限于表ES1、ES2或ES3中列出的那些。在一些实施例中，靶是表ES3中以“异常剪接的校正”列出的靶。

[1631] 在一些实施例中，疾病是这样的疾病，其中在施用所提供的组合物后，一种或多种剪接的转录物修复，通过改变基因转录物的剪接来有效地击倒基因。例子包括但不限于表ES1、ES2或ES3中列出的那些。在一些实施例中，靶是表ES3中以“有害基因表达的击倒”列出的靶。

[1632] 在一些实施例中，疾病是杜兴氏肌营养不良。在一些实施例中，疾病是脊髓性肌萎缩。一些实施例中，疾病是癌症。

[1633] 在一些实施例中，本公开内容提供了通过施用包含第一多种寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法，所述第一多种寡核苷酸共享包含共同碱基序列的共同碱基序列，所述核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补，

[1634] 包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物的改善的特征在于1)脂质与立体控制的寡核苷酸组合物的一种或多种寡核苷酸缀合；和2)当它与转录物剪接系统中的转录物接触时，相对于在选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件下观察到的那种，转录物的剪接是改变的。

[1635] 在一些实施例中，本公开内容提供了通过施用包含第一多种寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法，所述第一多种寡核苷酸共享包含共同碱基序列的共同碱基序列，所述核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补，

[1636] 包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物的改善的特征在于1)脂质与立体控制的寡核苷酸组合物的一种或多种寡核苷酸缀合；和2)当它与转录物剪接系统中的转录物接触时，相对于在选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件下观察到的那种，转录物的剪接是改变的。

[1637] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸序列是或包含与细胞核酸中的靶向元件基本上互补的元件。在一些实施例中，序列是或包含与肌肉疾病、病症或状况相关的序列元件。在一些实施例中，细胞核酸是或包含转录物。在一些实施例中，细胞核酸是或包含初级转录物。在一些实施例中，细胞核酸是RNA。在一些实施例中，细胞核酸是前RNA。在一些实施例中，细胞核酸是mRNA。在一些实施例中，细胞核酸是或包含基因组核酸。在一些实施例中，序列是或包含与靶向RNA基本上互补的元件，并且所提供的序列的寡核苷酸提供外显子跳读以形成mRNA，所述mRNA被翻译成的蛋白质具有比所提供的寡核苷酸的不存在形成的蛋白质改善的功能。在一些实施例中，具有改善活性的此类蛋白质可恢复或部分恢复一种或多种肌肉功能，并且可用于治疗肌肉疾病、病症和/或状况。

[1638] 在一些实施例中，多种寡核苷酸的共同序列包含选自表的序列。在一些实施例中，共同序列是选自表A1的序列。在一些实施例中，共同序列是发现的序列是选自表ES1、ES2和

ES3的任何基因的转录物。

[1639] 可治疗的示例性疾病包括但不限于表ES2和ES3中描述的那些。在一些实施例中，疾病是杜兴氏肌营养不良。在一些实施例中，疾病是脊髓性肌萎缩。一些实施例中，疾病是癌症。

[1640] 对于杜兴氏肌营养不良，用于跳读的示例性突变和/或合适的DMD外显子是本领域广泛已知的，包括但不限于美国专利号8,759,507、美国专利号US 8,486,907及其中引用的参考文献中描述的那些。在一些实施例中，一个或多个跳读的外显子选自外显子2、29、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和53。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子2。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子29。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子40。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子41。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子42。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子43。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子44。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子45。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子46。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子47。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子48。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子49。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子50。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子51。在一些实施例中，跳读了DMD的外显子53。在一些实施例中，跳读的外显子是其包含降低DMD的所需功能的任何外显子。在一些实施例中，跳读的外显子是其跳读增加DMD的所需功能的任何外显子。

[1641] 在一些实施例中，对于DMD转录物的外显子跳读、或对于DMD的治疗，所提供的多种寡核苷酸的序列包含选自表ES1的DMD序列。在一些实施例中，序列包含美国专利号8,759,507的SEQ ID No.1-30之一。在一些实施例中，序列包含美国专利号US 8,486,907的SEQ ID No.1-211之一。在一些实施例中，对于DMD转录物的外显子跳读、或对于DMD的治疗，所提供的多种寡核苷酸的序列是选自表ES1的DMD序列。在一些实施例中，序列是美国专利号8,759,507的SEQ ID No.1-30之一。在一些实施例中，序列是美国专利号US 8,486,907的SEQ ID No.1-211之一。在一些实施例中，序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施例中，序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施例中，序列包含

CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。在一些实施例中，序列是CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。在一些实施例中，序列选自表4A。在一些实施例中，序列是以下中描述的序列：Kemaladewi等人，Dual exon skipping in myostatin and dystrophin for Duchenne muscular dystrophy，BMC Med Genomics.2011 Apr 20;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 Dec 18;1:e62.doi:10.1038/mtna.2012.54。

[1642] 在一些实施例中，疾病治疗包括通过改变其转录物剪接的基因功能击倒。示例性疾病和靶基因包括但不限于表ES3中列出的那些，特别是标记为“有害基因表达的击倒”的那些。

[1643] 表ES1.示例性序列

	cccauuuugugaauguuuucuuuu	TAGATAGCTATATAT
	uuguguauuuacccauuuugug	ATAGATAGCTATATA
	Uauccucugaaugucgcauc	TATAGATAGCTATAT
	gguuauccucugaaugucgc	ATATAGATAGCTATA
	Gagccuuuuuucuucuuug	GATATAGATAGCTAT
	Uccuuucgucucugggcuc	ATAGATAGCTAT
[1644]	Cuccucuuucuucuucugc	AGATATAGATAGCTA
	Cuucgaaacugagcaaauuu	TATAGATAGCTA
	cuugugagacaugagug	TAGATATAGATAGCT
	cagagacuccucuugcuu	ATATAGATAGCT
	ugcugcugucuucuugcu	ATAGATATAGATAGC
	Uuguuaacuuuuucccauu	GATATAGATAGC
	cgccgccauuucucaacag	TATAGATATAGATAG
		AGATATAGATAG
		ATATAGATATAGATA
		TAGATATAGATA
		TATATAGATATAGAT
		ATAGATATAGAT

TATAGATATAGA

ATATAGATATAG

ATAGCTATATAGATA

AAAAAATAGCTATAT

GTTAAAAAAAAATAGC

AGGAAGTTAAAAAAA

AATAAAGGAAGTTAA

AGGAAAATAAAGGAA

GTGTAAGGAAAATAA

[1645]

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

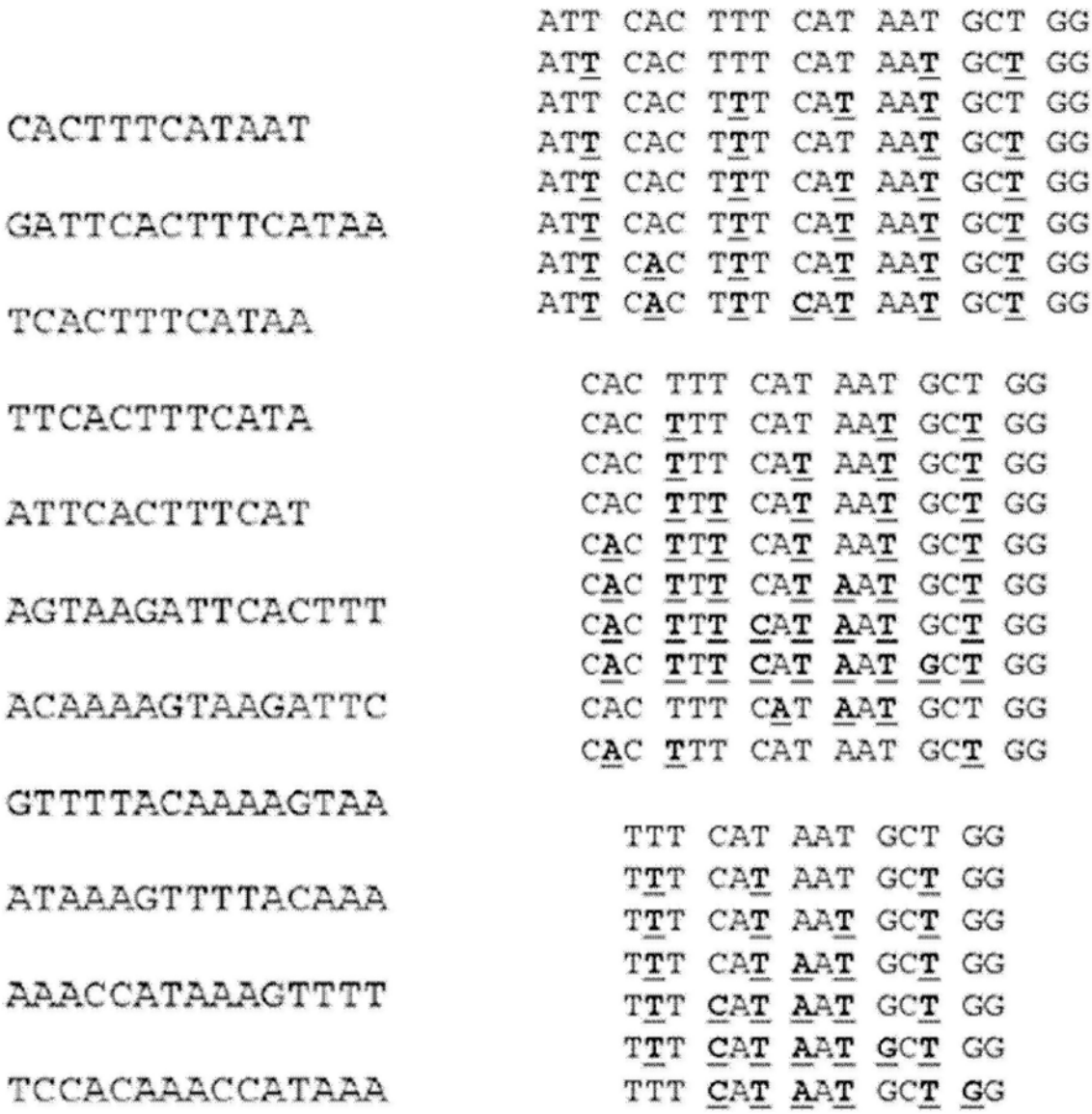
TAATTTAAGGAATGTGAG

TTTAAGGAATGTGAG

[1646]

AAGGAATGTGAG	TTAATTTAAGGA
TTAATTTAAGGAATGTGA	CTTAATTTAAGG
ATTTAAGGAATGTGA	CCTTAATTTAAG
TAAGGAATGTGA	TGCTGGCAGACTTAC
CTTAATTTAAGGAATGTG	CATAATGCTGGCAGA
AATTTAAGGAATGTG	TCATAATGCTGGCAG
TTAAGGAATGTG	TTCATAATGCTGGCA
TAATTTAAGGAATGT	TTTCATAATGCTGGC
CCTTAATTTAAGGAATGT	ATTCACTTTCATAATGCTGG
TTTAAGGAATGT	CTTTCATAATGCTGG
TTAATTTAAGGAATG	TCATAATGCTGG
ATTTAAGGAATG	ACTTTCATAATGCTG
CTTAATTTAAGGAAT	TTCATAATGCTG
AATTTAAGGAAT	CACTTTCATAATGCT
CCTTAATTTAAGGAA	TTTCATAATGCT
TAATTTAAGGAA	TCACTTTCATAATGC
TCCTTAATTTAAGGA	GTTTCATAATGC
	TTCACTTTCATAATG
	ACTTTCATAATG
	ATTCACTTTCATAAT

[1647]


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
ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
TCACTTTCATAA
CAC TTT CAT AAT GCT GG
CAC TTT CAT AAT GCT GG
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
ATAAAGTTTTACAAA
TTT CAT AAT GCT GG
TTT CAT AAT GCT GG
TTT CAT AAT GCT GG
AAACCATAAAGTTTT
TTT CAT AAT GCT GG
TTT CAT AAT GCT GG
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
GCT GGC AG

[1648]

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 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
[1649] 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

[1650] 美国专利号8,759,507的SEQ ID No 1-30；

[1651] 美国专利号US 8,486,907的SEQ ID No 1-211；

[1652] 表ES2.

[1653]

疾病	序列	位置	扩展的起源的亲本	重复数目（正常）	重复数目（突变前）	重复数目（疾病）	体细胞不稳定性
具有编码 TNR 的疾病							
DRPLA	CAG	*ATN1*（外显子 5）	P	6-35	35-48	49-88	是
HD	CAG	*HTT*（外显子 1）	P	6-29	29-37	38-180	是
OPMD	GCN	PABPN1（外显子 1）	P 和 M	10	12-17	>11	在测试的组织（下丘脑）中没有发现
SCA1	CAG	ATXN1（外显子 8）	P	6-39	40	41-83	是
SCA2	CAG	ATXN2（外显子 1）	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3（马查多-约瑟夫病）	CAG	ATXN3（外显子 8）	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	CACNA1A（外显子 47）	P	<18	19	20-33	没有发现
SCA7	CAG	ATXN7（外显子 3）	P	4-17	28-33	>36 to >460	是
SCA17	CAG	*TBP*（外显子	P > M	25-42	43-48	45-66	是
SMBA	CAG	*AR*（外显子	P	13-31	32-39	40	没有发现
具有非编码 TNR 的疾病							
DM1	CTG	*DMPK* (3′UTR)	M	5-37	37-50	<50	是
DM2	CCTG	CNBP（内含子 1）	不确定	<30	31-74	75-11,000	是
FRAX-E	GCC	*AFF2* (5′ UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN*（内含子	隐性遗传	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*（外显子	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（内含子 9）	M 和 P（对于 M 的较小改变）	10-29	29-400	400-4,500	是
SCA12	CAG	*PPP2R2B* (5′ UTR)	M 和 P（对于 P 更不稳定）	7-28	28-66	66-78	没有发现

AFF2，AF4/FMR2 家族，成员 2；AR，雄激素受体；*ATN1*，atrophin 1；ATXN，共济失调蛋白；*ATXN8OS*，ATXN8 反向链（非蛋白质编码）；CACNA1A，钙通道，电压依赖性，P/Q 型，α 1A 亚基；*CNBP*，CCHC 型锌指核酸结合蛋白；DM，强直性肌营养不良；*DMPK*，强直性肌营养不良-蛋白激酶；DRPLA，齿状核红核苍白球路易氏体萎缩；*FMR1*，脆弱 X 智力低下 1；FRAX-E，精神发育迟滞，X 连锁，与 FRAXE 有关；FRDA，弗里德赖希共济失调；*FXN*，frataxin；FXS，脆性 X 综合征；FXTAS，脆弱 X 相关性震颤/共济失调综合征；HD，亨廷顿氏病；HDL2，亨廷顿病 2 样；*HTT*，亨廷顿蛋白；*JPH3*，junctophilin 3；M，母亲；OPMD，眼咽肌营养不良；P，父亲；*PABPN1*，聚(A)结合蛋白核 1；PPP2R2B，蛋白磷酸酶 2，调节亚基 B；SCA，脊髓小脑性共济失调；SMBA，脊髓肌肉延髓萎缩；*TBP*，TATA 框结合蛋白；TNR，三核苷酸重复。

[1654] 表ES3.

[1655]

		共济失调毛细血管扩张症	*ATM*
		β-地中海贫血	*HBB*
		癌症	*BRCA2*
		CDG1A[2]	*PMM2*
		先天性肾上腺功能减退症	*CYP11A*
		囊性纤维化	*CFTR*
巴-比二氏综合征	*BBS1*	杜兴氏肌营养不良	*DMD*
β-地中海贫血	*HBB*	福山先天性肌营养不良(FCMD)	*FKTN*
癌症	*BRCA1*	生长激素不敏感	*GHR*
	PTCH1	HPABH4A[2]	*PTS*
囊性纤维化	*CFTR*	哈金森-吉尔福德早衰(HGPS)	*LMNA*
杜兴氏肌营养不良	*DMD*	MLC1[2]	*MLC1*
因子VII缺乏症	*F7*	甲基丙二酸尿症	*MUT*
家族性自主神经功能异常	*IKBKAP*	伴随乳酸性酸中毒的肌病	*ISCU*
范科尼贫血	*FANCC*	强直性肌营养不良	*CLC1*
血友病A	*F9*	神经纤维瘤病	*NF1*
丙酸血症	*PCCA*	C型尼曼-皮克病	*NPC1*
视网膜色素变性	*RHO*	丙酸血症	*PCCB*
	RPGR		*USH1C*
		乌谢尔综合征	*MAPT*
		癌症	*BCL2L1*
			FGFR1
			MCL1
			MDM2
			Multiple
无纤维蛋白原血症	*FGB*		*PKM*
癌症	*BRCA1*		*MST1R*
丙酸血症	*PCCA*		*USP5*
神经纤维瘤病	*NF1*		*SMN2*
1型眼白化病	*GRP143*	脊髓性肌萎缩	

[1656]

阿尔茨海默氏病	*BACE1*		
癌症	*CDKN1A*		
	ERBB2		
	FLT1		
	HNRNPH1		
	KDR		
	MYC		
	Multiple		
	PHB		
	SRA1		
	STAT3		
	TERT		
FHBL/动脉粥样硬化[2]	*WT1*	杜兴氏肌营养不良	*DMD*
免疫应答	*APOB*		
炎性疾病	*CD40*		
	TNFRSF1B		
	IL5RA		
流感病毒	*TMPRSS2*	营养不良性大疱性表皮松解症	*COL7A1*
肌肉萎缩症	*MSTN*		
1 型脊髓小脑性共济失调	*ATXN1*	三好氏肌病	*DYSF*

基因	效应	疾病	变体位置	对剪接/蛋白质的作用
改变疾病表型				
CFTR	*cis*	囊性纤维化	*CFTR* 内含子 8 的 (TG)n 和 Tn 多态性	影响外显子 9 跳读的量
MCAD	*cis*	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	外显子 5 内的 ESS	预防致病性 ESE 突变的效应
SCN1A	*cis*	对抗癫痫药的敏感性	新生儿替代外显子的 5’剪接位点	新生儿替代外显子的增加使用
CFTR	*cis* 和 *trans*	囊性纤维化	内含子 19 中的点突变产生可变剪接的 84-核苷酸外显子	可变水平的隐藏外显子包含影响严重性
IKBKAP	*trans*	家族性自主神经功能异常	n/a	突变型 5’剪接位点的识别中的组织特异性差异
Scn8a	*cis* 和 *trans*	神经障碍（小鼠）	外显子 3 的 5’剪接位点内的 4-bp 缺失	通过 *Scnm1* 修饰的 5’剪接位点突变
与疾病易感性相联系				
IRF5	*cis*	系统性红斑狼疮 (SLE)	替代启动子之间的一个 SNP 产生 5’剪接位点	SNP 产生 5’剪接位点和新的第一个外显子。
CTLA4	*cis*	自身免疫疾病	3’ UTR 中的两个 SNP（外显子 4）	增加的外显子 3 跳读；减少的可溶性同种型
NCAM1	*cis*	双相型障碍	两个 SNP，一个在替代外显子的簇内	分泌的剪接变体的降低表达
ERBB4	*cis*	精神分裂症	内含子 12 中的一个 SNP 和外显子 3 附近的 SNP 分别与外显子 16 和 26 的剪接相关联	外显子 16 和 26 的增加使用

[1657]

OLR1	*cis*	心肌梗塞	六个 SNP，内含子 4 中三个、内含子 5 中两个、外显子 6 中的 3' UTR 中一个	外显子 5 跳读导致具有降低的细胞凋亡效应的同种型
OAS1	*cis*	1 型糖尿病	内含子 6 AG → AA 变体将 3'剪接位点移位 1 个核苷酸，改变读码框	SNP 将剪接位点移动 3 个核苷酸，导致更长的蛋白质
TNNT2	*cis*	心脏肥大	5-bp 缺失影响内含子 3 剪接位点	导致 E4 跳读（小基因分析）
GPRA	*cis*	哮喘	替代位点远端的三个 SNP	两个末端外显子中的更远端的增加使用
MAPT	*cis*	Tau 蛋白病	内含子 9 内的 238-bp 插入片段	增强的外显子 10 包括
PTPRC (CD45)	*cis*	改变的免疫功能	A138G 多态性外显子 6	增强的外显子 6 跳读
PTPRC (CD45)	*cis*	多发性硬化	C77G 多态性外显子 4	增强的外显子 4 包括
LDLR	*cis*	胆固醇升高	C688T 多态性外显子 12	增强的外显子 12 跳读
SFRS8	*trans*	哮喘	n/a	没有报道

剪接因子[a]	OMIM 编号[b]	疾病相关[c]
CUG 三联体重复，RNA 结合蛋白 1；CUGBP1 (CUGBP；NAB50；BRUNOL2)	601074	强直性肌营养不良 (DM)
CUG 三联体重复，RNA 结合蛋白 2；CUGBP2 (ETR3)	602538	强直性肌营养不良 (DM)
FUS 相互作用蛋白 1；FUSIP1（TASR（1 或 2）；SRp38；SRRp40;NSSR）	605221	白血病和肉瘤
融合，源自 12-16 易位，恶性脂肪肉瘤；FUS (TLS)	137070	脂肪肉瘤，急性髓样白血病 (AML)
糖原合成酶激酶 3-BETA GSK3B (GSK-3β)	605004	阿尔茨海默氏病 (AD)
羟甲基戊二酰辅酶 A1a (HMGA1a) (HMG-1)	600701	阿尔茨海默氏病 (AD)
盲肌样蛋白 1；MBNL1 (MBNL)	606516	强直性肌营养不良 (DM)

[1658]

盲肌样蛋白 2；MBNL2 (MBLL)	607327	强直性肌营养不良(DM)
盲肌样蛋白 3；MBNL3 (MBXL)	300413	强直性肌营养不良(DM)
神经肿瘤腹侧抗原 1；NOVA 1(Ri AG)	602157	副肿瘤综合征
前体 mRNA 加工因子 3，酿酒酵母， PRPF3 的同系物（PRP3；HPRP3）	607301	视网膜色素变性
前体 mRNA 加工因子 31，酿酒酵母，PRPF31 的同系物(PRP31)	606419	视网膜色素变性
前体 mRNA 加工因子 8，酿酒酵母(*S. cerevisiae*)，PRPF8 的同系物（PRP8 PRPC8 U5 snRNP 特异性蛋白，220-K；p220）	607300	视网膜色素变性
RNA 结合基序蛋白，Y 染色体家族 1，成员 A1；RBMY1A1（RBMY；RBM1；RBM2；YRRM1；YRRM2）	400006	无精子症
剪接因子 HCC1（HCC1.3；HCC1.4）	604739	肝细胞癌
剪接因子，富含脯氨酸和谷氨酰胺的 SFPQ (PSF)	605199	乳头状肾细胞癌
运动神经元 1 的存活，端粒：SMN1 (SMN；SMNT；T-BCD541)	600354	脊髓性肌萎缩
运动神经元 2 的存活，着丝粒：SMN2 (SMNC;C-BCD541)	601627	脊髓性肌萎缩
肿瘤蛋白 p73 样：TP73Lp(63)	603273	Hay-Wells 综合症

[1659]

疾病	人靶基因	基因缺陷	治疗模式	方法
癌症	BRCA1	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
癌症	PTCH1	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
杜兴氏肌营养不良	DMD	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
共济失调毛细血管扩张症	ATM	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正

[1660]

β-地中海贫血	HBB	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
癌症	BRCA2	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
CDG1A	PMM2	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
先天性肾上腺功能减退症	CYP11A	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
囊性纤维化	CFTR	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
杜兴氏肌营养不良	DMD	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
福山先天性肌营养不良(FCMD)	FKTN	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
生长激素不敏感	GHR	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
HPABH4A	PTS	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
哈金森-吉尔福德早衰(HGPS)	LMNA	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
MLC1	MLC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
甲基丙二酸尿症	MUT	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
伴随乳酸性酸中毒的肌病	ISCU	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
强直性肌营养不良	CLC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
神经纤维瘤病	NF1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
C型尼曼-皮克病	NPC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正

[1661]

丙酸血症	PCCB	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
乌谢尔综合征	USH1C	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
无纤维蛋白原血症	FGB	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
癌症	BRCA1	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
丙酸血症	PCCA	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
1 型眼白化病	GRP143	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	BCL2L1	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	FGFR1	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MCL1	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MDM2	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	PKM	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MST1R	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	USP5	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的可变剪接	ASO	异常剪接的校正
阿尔茨海默氏病	BACE1	有害基因表达	ASO	有害基因表

[1662]

				达的击倒
癌症	ERBB2	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	FLT1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	HNRNPH1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	KDR	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	SRA1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	STAT3	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	TERT	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
癌症	WT1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
FHBL/动脉粥样硬化	APOB	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
免疫应答	CD40	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
炎性疾病	TNFRSF1B	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
炎性疾病	IL5RA	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
流感病毒	TMPRSS2	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
肌肉萎缩症	MSTN	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
1型脊髓小脑性共济失调	ATXN1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的击倒
杜兴氏肌营养不	DMD	RNA框重构	ASO	RNA框重构

[1663]

良				
营养不良性大疱性表皮松解症	COL7A1	RNA 框重构	ASO	RNA 框重构
三好氏肌病	DYSF	RNA 框重构	ASO	RNA 框重构

[1664]

β-地中海贫血	HBB	剪接位点突变
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的可变剪接
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的可变剪接
营养不良性大疱性表皮松解症	COL7A1	RNA 框重构
家族性自主神经功能异常	IKBKAP	剪接位点突变
囊性纤维化	CFTR	隐蔽剪接位点
神经纤维瘤病	NF1	调节序列突变
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的可变剪接
癌症	多重	失调的可变剪接
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的可变剪接
癌症	CDKN1A	有害基因表达
癌症	MYC	有害基因表达
癌症	多重	有害基因表达
癌症	PHB	有害基因表达
杜兴氏肌营养不良	DMD	RNA 框重构
囊性纤维化	CFTR	剪接位点突变
因子 VII 缺乏症	F7	剪接位点突变

[1665]

范科尼贫血	FANCC	剪接位点突变
血友病 A	F9	剪接位点突变
丙酸血症	PCCA	剪接位点突变
视网膜色素变性	RHO	剪接位点突变
视网膜色素变性	RPGR	剪接位点突变
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的可变剪接
巴-比二氏综合征	BBS1	剪接位点突变

[1666]

疾病	人靶基因	治疗	分期
巴-比二氏综合征	BBS1	U1/U6 snRNA*	患者细胞
β-地中海贫血	HBB	PTM	小基因
癌症	BRCA1	ASO	小基因
癌症	PTCH1	ASO	小基因
囊性纤维化	CFTR	U1 snRNA*	小基因
杜兴氏肌营养不良	DMD	ASO	犬模型
因子 VII 缺乏症	F7	U1 snRNA*	小基因
家族性自主神经功能异常	IKBKAP	SM	患者
范科尼贫血	FANCC	U1 snRNA*	患者细胞
血友病 A	F9	U1 snRNA*	小基因
丙酸血症	PCCA	U1 snRNA*	患者细胞
视网膜色素变性	RHO	U1 snRNA*	小基因
视网膜色素变性	RPGR	U1 snRNA*	患者细胞
共济失调毛细血管扩张症	ATM	ASO	患者细胞
β-地中海贫血	HBB	ASO	小鼠模型
癌症	BRCA2	ASO	小基因
CDG1A	PMM2	ASO	患者细胞
先天性肾上腺功能减退症	CYP11A	ASO	小基因
囊性纤维化	CFTR	ASO	细胞系
囊性纤维化	CFTR	SM	患者细胞

[1667]

杜兴氏肌营养不良	DMD	ASO	患者细胞
福山先天性肌营养不良(FCMD)	FKTN	ASO	小鼠模型
生长激素不敏感	GHR	ASO	小基因
HPABH4A	PTS	ASO	患者细胞
哈金森-吉尔福德早衰(HGPS)	LMNA	ASO	小鼠模型
MLC1	MLC1	ASO	小基因
甲基丙二酸尿症	MUT	ASO	患者细胞
伴随乳酸性酸中毒的肌病	ISCU	ASO	患者细胞
强直性肌营养不良	CLC1	ASO	小鼠模型
神经纤维瘤病	NF1	ASO	患者细胞
C型尼曼-皮克病	NPC1	ASO	患者细胞
丙酸血症	PCCB	ASO	患者细胞
乌谢尔综合征	USH1C	ASO	小鼠模型
无纤维蛋白原血症	FGB	ASO	小基因
癌症	BRCA1	ASO	体外
丙酸血症	PCCA	ASO	患者细胞
神经纤维瘤病	NF1	SM	患者细胞
1型眼白化病	GRP143	ASO	患者细胞
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau蛋白病	MAPT	ASO	细胞系
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau蛋白病	MAPT	PTM	小基因
阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau蛋白病	MAPT	SM	细胞系
癌症	BCL2L1	ASO	小鼠模型
癌症	FGFR1	ASO	细胞系
癌症	MCL1	ASO	细胞系
癌症	MDM2	ASO	细胞系
癌症	Multiple	SM	细胞系
癌症	PKM	ASO	细胞系

[1668]

癌症	MST1R	ASO	细胞系
癌症	USP5	ASO	细胞系
脊髓性肌萎缩	SMN2	ASO	临床
脊髓性肌萎缩	SMN2	SM	临床试验
脊髓性肌萎缩	SMN2	U1 snRNA*	小基因
脊髓性肌萎缩	SMN2	PTM	小鼠模型
阿尔茨海默氏病	BACE1	ASO	细胞系
癌症	CDKN1A	SM	细胞系
癌症	ERBB2	ASO	细胞系
癌症	FLT1	ASO	小鼠模型
癌症	HNRNPH1	ASO	患者细胞
癌症	KDR	ASO	小鼠模型
癌症	MYC	SM	细胞系
癌症	多重	SM	I 期临床试验，E7107
癌症	PHB	SM	细胞系
癌症	SRA1	ASO	细胞系
癌症	STAT3	ASO	小鼠模型
癌症	TERT	ASO	细胞系
癌症	WT1	ASO	细胞系
FHBL/动脉粥样硬化	APOB	ASO	细胞系
免疫应答	CD40	ASO	细胞系
炎性疾病	TNFRSF1B	ASO	小鼠模型
炎性疾病	IL5RA	ASO	细胞系
流感病毒	TMPRSS2	ASO	细胞系
肌肉萎缩症	MSTN	ASO	小鼠模型
1 型脊髓小脑性共济失调	ATXN1	ASO	细胞系
杜兴氏肌营养不良	DMD	ASO	临床
杜兴氏肌营养不良	DMD	SM	细胞系
营养不良性大疱性表皮松解症	COL7A1	ASO	外植体
营养不良性大疱性表皮松	COL7A1	PTM	患者细胞

[1669]

解症			
三好氏肌病	DYSF	ASO	患者细胞

[1670] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸组合物以低于在其它方面可比较的参考寡核苷酸组合物的剂量和/或频率施用,在改变靶转录物的剪接方面具有可比较的效应。在一些实施例中,立体控制的寡核苷酸组合物以低于在其它方面可比较的立体无规参考寡核苷酸组合物的剂量和/或频率施用,在改变靶转录物的剪接方面具有可比较的效应。如果需要的话,所提供的组合物由于其较低的毒性也能够以较高的剂量/频率施用。

[1671] 在一些实施例中,本公开内容认识到可通过化学修饰和/或立体化学优化寡核苷酸及其组合物的性质,例如活性、毒性等。在一些实施例中,本公开内容提供了通过化学修饰和立体化学用于优化寡核苷酸性质的方法。在一些实施例中,本公开内容提供了具有低毒性的寡核苷酸及其组合物和方法。在一些实施例中,本公开内容提供了具有低毒性和增强的活性(例如靶抑制效率、特异性、切割速率、切割模式等)的寡核苷酸及其组合物和方法。在一些实施例中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸及其组合物和方法。在一些实施例中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱和增强的活性的寡核苷酸及其组合物和方法。在一些实施例中,本公开内容提供了具有改善的递送和增强的活性的寡核苷酸及其组合物和方法。

[1672] 在一些实施例中,例如与参考组合物相比较时,所提供的寡核苷酸、组合物和方法具有低毒性。如本领域广泛已知的,寡核苷酸在施用于例如细胞、组织、生物等时可诱导毒性。在一些实施例中,寡核苷酸可诱导不需要的免疫应答。在一些实施例中,寡核苷酸可诱导补体激活。在一些实施例中,寡核苷酸可诱导补体的旁路途径的激活。在一些实施例中,寡核苷酸可诱导炎症。除了其它以外,补体系统具有强细胞溶解活性,其可破坏细胞并且因此应该进行调节,以减少潜在的损伤。在一些实施例中,寡核苷酸诱导的血管损伤是用于例如药物用途的寡核苷酸开发中的复发性攻击。在一些实施例中,当施用高剂量寡核苷酸时,炎症的主要源涉及替代补体级联的激活。在一些实施例中,补体激活是与含硫代磷酸酯的寡核苷酸相关的常见挑战,并且还存在一些硫代磷酸酯序列诱导先天性免疫细胞激活的潜力。在一些实施例中,细胞因子释放与寡核苷酸的施用相关。例如,在一些实施例中,观察到白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和/或白细胞介素-12(IL-12)中的增加。参见例如,Frazier,Antisense Oligonucleotide Therapies:The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective.Toxicol Pathol.,43:78-89,2015;和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。

[1673] 通过控制化学修饰和/或立体化学,本公开内容提供了改善的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含化学修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键合修饰或其任何组合。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含碱基修饰。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含糖修饰。在一些实施例

中，所提供的寡核苷酸包含在糖部分上的2'-修饰。在一些实施例中，本公开内容证实2'-修饰可降低毒性。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合和一个或多个天然磷酸酯键合。在一些实施例中，本公开内容证实将一个或多个天然磷酸酯键合掺入包含一个或多个经修饰的核苷酸间键合的寡核苷酸内可降低毒性。天然磷酸酯键合可掺入寡核苷酸的不同位置内。在一些实施例中，天然磷酸酯键合掺入翼区区域或者靠近5'-或3'-末端的区域内。在一些实施例中，天然磷酸酯键合掺入寡核苷酸的中间。在一些实施例中，天然磷酸酯键合掺入核心区域内。在一些实施例中，本公开内容证实单独或与化学修饰组合的立体化学可调节毒性。在一些实施例中，本公开内容证实单独或与化学修饰组合的立体化学可调节免疫应答。在一些实施例中，本公开内容证实单独或与化学修饰组合的立体化学可调节补体激活。令人惊讶地发现，与相应的立体无规组合物、和/或另一个别立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物相比，个别立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物可具有显著不同的毒性概况，例如补体激活。在一些实施例中，本公开内容证实单独或与化学修饰组合的立体化学可经由旁路途径调节补体激活。在本公开内容中广泛描述了示例性化学修饰、立体化学及其模式，并且它们可组合使用。在本公开内容中还广泛地描述了示例性组合物和方法。本领域普通技术人员应理解，本文所述的方法和组合物可用于相对于参考组合物增加或降低免疫应答，包括补体激活。

[1674] 将寡核苷酸递送到靶位置可有益于与脂质缀合。在一些实施例中，本公开内容提供了包括施用所提供的组合物的方法，与在所提供的组合物中不包含脂质的参考组合物相比，所述组合物展示改善的递送。

[1675] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的细胞质递送。在一些实施例中，改善的递送是针对细胞群体。在一些实施例中，改善的递送是针对组织。在一些实施例中，改善的递送是针对器官。在一些实施例中，改善的递送是针对生物。在一些实施例中，改善的递送是针对肌肉。

[1676] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物的参考寡核苷酸组合物是在所提供的组合物中不存在脂质的可比较组合物。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物是立体无规寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物是寡核苷酸的立体无规组合物，其中所有核苷酸间键合都是硫代磷酸酯。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物是具有所有磷酸酯键合的DNA寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰模式的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性未受控制的(或立体无规)组合物。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列但不同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、核苷酸间键合修饰但不同糖修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中，参考组合物具有更少的2'-修饰的糖修饰。在一些实施例中，参考组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、糖修饰但不同的核苷酸间键合修饰的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考组合物具有更多的核苷酸间键合修饰。在一些实施例中，参考组合物具有更少的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物包含不具有天然磷酸酯键合的寡核苷酸。在一些实施例中，参考组合物是包含参考多种寡核苷酸组合物，其中参考多种内的各种寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施例中，参考组合物是包含参考多

种寡核苷酸的组合物，其中参考多种内的至少一些寡核苷酸具有的结构不同于由与参考组合物相比组合物的多种寡核苷酸代表的结构。在一些实施例中，参考组合物是包含参考多种寡核苷酸的组合物，其中参考多种内的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物包含参考多种寡核苷酸，与参考组合物相比，其具有相同的共同核苷酸序列，但所述寡核苷酸组合物的寡核苷酸中缺少一个或多个经修饰的糖部分中的至少一个。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物包含参考多种寡核苷酸，其具有相同的共同核苷酸序列但不具有经修饰的糖部分。在一些实施例中，参考寡核苷酸组合物包含参考多种寡核苷酸，其具有相同的共同核苷酸序列但不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物是具有相同化学修饰模式的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考组合物是另一种立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物。

[1677] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含参考多种寡核苷酸都不具有的一个或多个结构元件(例如，修饰、立体化学、模式等)。此类结构元件可为本公开内容中描述的任何一种。

[1678] 在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在5’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在3’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸的相应区域更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸中的相应区域更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp手性核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在5’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在3’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更多的经修饰的碱基。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在5’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在3’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。

[1679] 在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在5’末端区域处包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷

酸在3’末端处包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参考组合物的寡核苷酸更少的2’-MOE修饰。在一些实施例中，参考多种内的各种寡核苷酸在立体化学结构方面彼此不同。在一些实施例中，参考多种内的至少一些寡核苷酸具有的结构不同于由组合物的多种寡核苷酸表示的结构。在一些实施例中，参考多种内的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。在一些实施例中，参考组合物是共享碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋制剂。在一些实施例中，参考组合物是另一种寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸仅包含硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰的糖部分。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰的糖部分，其中所述修饰是2’-OR^1。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更多经修饰的糖部分。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更多经修饰的糖部分，所述修饰是2’-OR^1。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸具有翼区，并且在翼区处包含更少的硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸具有翼区，并且在翼区处包含更少的Sp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的Rp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸具有翼区，并且在翼区处包含更多的Rp硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的甲基化碱基。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更多的2’-MOE修饰。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸包含更少的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸在5’末端和/或3’末端处包含更少的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸在对应于第一多种寡核苷酸的翼区的区域中包含更少的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键合，并且参考组合物的寡核苷酸在相应的翼区区域处包含更少的天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键合，并且参考组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个此类天然磷酸酯键合位置处包含经修饰的核苷酸间键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键合，并且参考组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个此类天然磷酸酯键合位置处包含硫代磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键合。在一些实施例中，参考组合物的寡核苷酸不包含翼区-核心-翼区结构。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含5’末端翼区区域，其包含在其3’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合，并且参考多种的寡核苷酸在相同位置处不具有天然磷酸酯键合。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含3’末端翼区区域，其包含在其5’末端处的两个核苷之间的天然磷酸酯键合，并且参考多种的寡核苷酸在相同位置处不具有天然磷酸酯键合。

[1680] 在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸含有比参考组合物的寡核苷酸更多的2’-F修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中含有更多的2’-F修饰。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中含有更多的2’-F修饰。

[1681] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物具有仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含两种或更多种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中，使用此类组合物，所提供的方法可靶向多于一种靶。在一些实施例中，包含两种或更多种寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物靶向两种或更多种靶。在一些实施例中，包含两种或更多种寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物靶向两种或更多种错配。在一些实施例中，单一寡核苷酸类型靶向两种或更多种靶，例如突变。在一些实施例中，一种寡核苷酸类型的寡核苷酸的靶区域包含两个或更多个“靶位点”，例如两个突变或SNP。

[1682] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸任选地包含经修饰的碱基或糖。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰的碱基或糖。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰的碱基。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰的碱基和糖。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰的碱基。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰的糖。用于寡核苷酸的经修饰的碱基和糖是本领域广泛已知的，包括但不限于本公开内容中描述的那些。在一些实施例中，经修饰的碱基是5-mC。在一些实施例中，经修饰的糖是2’-修饰的糖。寡核苷酸糖的合适的2’-修饰是本领域普通技术人员广泛已知的。在一些实施例中，2’-修饰包括但不限于2’-OR^1，其中R^1不是氢。在一些实施例中，2’-修饰是2’-OR^1，其中R^1为任选地被取代的C_{1-6}脂肪族。在一些实施例中，2’-修饰是2’-MOE。在一些实施例中，修饰是2’-卤素。在一些实施例中，修饰是2’-F。在一些实施例中，经修饰的碱基或糖还可增强手性控制的寡核苷酸组合物的活性、稳定性和/或选择性，其共同的主链手性中心模式提供了出乎意料的活性、稳定性和/或选择性。

[1683] 在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰的糖。在一些实施例中，所提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何2’-修饰的糖。在一些实施例中，本公开内容惊讶地发现，通过使用手性控制的寡核苷酸组合物，不需要经修饰的糖用于稳定性、活性和/或切割模式的控制。此外，在一些实施例中，本公开内容惊讶地发现，不含经修饰的糖的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物在稳定性、活性、周转和/或切割模式的控制方面提供了更好的性质。例如，在一些实施例中，惊讶地发现，没有经修饰的糖的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物与裂解产物的解离快得多，并且提供比具有经修饰的糖的寡核苷酸的组合物显著增加的周转。

[1684] 如本文详细讨论的，本公开内容尤其提供了手性控制的寡核苷酸组合物，意指该组合物含有至少一类的多种寡核苷酸。特定“类型”的每种寡核苷酸分子包含关于以下预选的(例如，预定的)结构元件：(1)碱基序列；(2)主链键合的模式；(3)主链手性中心的模式；以及(4)主链P修饰部分的模式。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物含有在单一合成过程中制备的寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的组合物含有在单一寡核苷酸分子内具有多于一种手性构型的寡核苷酸(例如，其中沿着寡核苷酸的不同残基具有不同的立体化学)；在一些此类实施例中，此类寡核苷酸可在单一合成过程中获得，而无需二次缀合步

骤来生成具有多于一种手性构型的个别寡核苷酸分子。

[1685] 如本文提供的寡核苷酸组合物可用作用于调节许多细胞过程和机制的试剂，包括但不限于转录、翻译、免疫应答、表观遗传学等。另外，如本文提供的寡核苷酸组合物可用作用于研究和/或诊断目的的试剂。本领域普通技术人员将容易认识到，本文的本公开内容并不限于特定用途，而是适用于其中合成寡核苷酸的使用是期望的任何情况。除了其它以外，所提供的组合物可用于各种治疗、诊断、农业和/或研究应用中。

[1686] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物包含寡核苷酸和/或其残基，其包括如本文详细描述的一种或多种结构修饰。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物包含寡核苷酸，其含有一种或多种核酸类似物。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸组合物包含寡核苷酸，其含有一种或多种人工核酸或残基，包括但不限于：肽核酸(PNA)、吗啉代和锁核酸(LNA)、二醇核酸(glycon nucleic acid)(GNA)、苏糖核酸(TNA)、异核酸(ZNA)及其任何组合。

[1687] 在任何实施例中，本公开内容可用于基因表达、免疫应答等的基于寡核苷酸的调节。相应地，含有预定类型的(即，手性控制的和任选手性纯的)寡核苷酸的本发明的立体限定的寡核苷酸组合物可用于替代常规的立体无规或手性不纯的配对物。在一些实施例中，所提供的组合物显示增强的预期效应和/或减少的不需要的副作用。下文明确讨论了本公开内容的生物学和临床/治疗应用的某些实施例。

[1688] 各种给药方案可用于施用所提供的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，施用通过一段时间分开的多个单元剂量。在一些实施例中，给定的组合物具有推荐的给药方案，其可涉及一个或多个剂量。在一些实施例中，给药方案包括多个剂量，其各自通过相同长度的时间段彼此分开；在一些实施例中，给药方案包括多个剂量和分开各个剂量的至少两个不同的时间段。在一些实施例中，给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施例中，给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施例中，给药方案包括以第一给药量的第一剂量，随后为以不同于第一给药量的第二给药量的一个或多个另外的剂量。在一些实施例中，给药方案包括以第一给药量的第一剂量，随后为与第一剂量(或另一个先前剂量)量相同或不同的第二(或后续)给药量的一个或多个另外的剂量。在一些实施例中，给药方案包括施用至少一个单元剂量至少一天。在一些实施例中，给药方案包括在至少一天且有时超过一天的时间段内施用多于一个剂量。在一些实施例中，给药方案包括在至少一周的时间段内施用多个剂量。在一些实施例中，所述时间段为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多(例如，约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)周。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量超过一周。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量，共2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多(例如，约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)周。在一些实施例中，给药方案包括每两周施用一个剂量超过两周的时期。在一些实施例中，给药方案包括在2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、2324、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或更多(例如，约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多)周的时间段内，每两周施用一个剂量。在一些实施例中，给药方案包括每月施用一个剂量共一个月。在一些实

施例中，给药方案包括每月施用一个剂量超过一个月。在一些实施例中，给药方案包括每月施用一个剂量，共2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量约10周。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量约20周。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量约30周。在一些实施例中，给药方案包括每周施用一个剂量共26周。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物根据给药方案施用，所述给药方案不同于用于相同序列的手性不受控制的(例如，立体无规)寡核苷酸组合物、和/或相同序列的不同手性控制的寡核苷酸组合物的给药方案。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物根据给药方案施用，所述给药方案与相同序列的手性不受控制的(例如，立体无规)寡核苷酸组合物的那种相比是减少的，因为它实现了在给定的时间单元内更低的总暴露水平、涉及一个或多个更低的单元剂量、和/或包括在给定的单元时间内更少数目的剂量。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸组合物根据给药方案施用，所述给药方案延长的时间段长于相同序列的手性不受控制的(例如，立体无规)寡核苷酸组合物的给药方案。不希望受理论限制，申请人指出，在一些实施例中，更短的给药方案和/或剂量之间更长的时间段可能是由于手性控制的寡核苷酸组合物的改善的稳定性、生物利用度和/或功效。在一些实施例中，与相应的手性不受控制的寡核苷酸组合物相比，手性控制的寡核苷酸组合物具有更长的给药方案。在一些实施例中，与相应的手性不受控制的寡核苷酸组合物相比，手性控制的寡核苷酸组合物在至少两个剂量之间具有更短的时间段。不希望受理论限制，申请人指出，在一些实施例中，更长的给药方案和/或剂量之间更短的时间段可能是由于手性控制的寡核苷酸组合物的改善安全性。

[1689] 在一些实施例中，由于其低毒性，所提供的寡核苷酸和组合物可以更高的剂量和/或更高的频率施用。在一些实施例中，由于其改善的递送(及其它性质)，所提供的组合物可更低剂量和/或更低频率施用，以实现生物效应，例如临床功效。

[1690] 单一剂量可含有各种量的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量可含有各种量的一类手性控制的寡核苷酸，如通过本专利申请适当地需要的。在一些实施例中，单一剂量含有约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300或更多(例如，约350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000或更多)mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约1mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约5mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约10mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约15mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约20mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约50mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约100mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约150mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约200mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约250mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，单一剂量含有约300mg的一类手性控制的寡核苷酸。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸以在单一剂量和/或总剂量中比手性不受控制的寡核苷酸更低的量施用。在一些实施例中，由于改善的功效，手性控制的寡核苷酸以在单一剂量和/或总剂量中比手性不受控制的寡核苷酸更低的量施用。在一些实施例中，手性控制的寡核苷酸以在单一剂量和/或总剂量中比手性不受控制的寡核

苷酸更高的量施用。在一些实施例中，由于改善的安全性，手性控制的寡核苷酸以在单一剂量和/或总剂量中比手性不受控制的寡核苷酸更高的量施用。

[1691] 如本文使用的，所提供的寡核苷酸组合物可包含单链和/或多链寡核苷酸。在一些实施例中，单链寡核苷酸含有可在相关条件下杂交的自互补部分，使得如使用的，即使单链寡核苷酸也可具有至少部分双链的特征。在一些实施例中，所提供的组合物中包括的寡核苷酸是单链、双链或三链的。在一些实施例中，所提供的组合物中包括的寡核苷酸包含在寡核苷酸内的单链部分和多链部分。在一些实施例中，如上所述，单个单链寡核苷酸可具有双链区和单链区。

[1692] 在一些实施例中，所提供的组合物包括与结构基因、基因控制和/或终止区和/或自主复制系统(例如病毒或质粒DNA)完全或部分互补的一种或多种寡核苷酸。在一些实施例中，所提供的组合物包括一种或多种寡核苷酸，其是或充当siRNA或其它RNA干扰试剂(RNAi试剂或iRNA试剂)、shRNA、反义寡核苷酸、自切割RNA、核酶、其片段和/或其变体(例如肽基转移酶23S rRNA、RNA酶P、I组和II组内含子、GIR1分支核酶、Leadzyme、发夹核酶、锤头核酶、HDV核酶、哺乳动物CPEB3核酶、VS核酶、glmS核酶、CoTC核酶等)、微小RNA、微小RNA模拟物、supermir、适体、antimir、安塔匏妙、U1衔接子、三链体形成寡核苷酸、RNA激活物、长链非编码RNA、短链非编码RNA(例如piRNA)、免疫调节寡核苷酸(例如免疫刺激寡核苷酸、免疫抑制寡核苷酸)、GNA、LNA、ENA、PNA、TNA、吗啉代、G-四链体(RNA和DNA)、抗病毒寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[1693] 在一些实施例中，所提供的组合物包括一种或多种杂合(例如嵌合)寡核苷酸。在本公开内容的上下文中，术语“杂合”广泛地指寡核苷酸的混合结构组分。杂合寡核苷酸可指，例如，(1)具有混合类别的核苷酸的寡核苷酸分子，例如单一分子(例如DNA-RNA)内的部分DNA和部分RNA；(2)不同类别的互补核酸对，使得DNA:RNA碱基配对在分子内或分子间发生；或两者；(3)具有两种或更多种主链或核苷酸间键合的寡核苷酸。

[1694] 在一些实施例中，所提供的组合物包括一种或多种寡核苷酸，其包含在单个分子内的多于一类核酸残基。例如，在本文所述的任何实施例中，寡核苷酸可包含DNA部分和RNA部分。在一些实施例中，寡核苷酸可包含未经修饰的部分和经修饰的部分。

[1695] 所提供的寡核苷酸组合物可包括含有各种修饰中的任一种的寡核苷酸，例如如本文所述。在一些实施例中，例如，根据预期用途选择特定修饰。在一些实施例中，期望修饰双链寡核苷酸的一条或两条链(或单链寡核苷酸的双链部分)。在一些实施例中，两条链(或部分)包括不同的修饰。在一些实施例中，两条链包含相同的修饰。本领域技术人员将了解，通过本公开内容的方法实现的修饰的程度和类型允许进行众多排列的修饰。此类修饰的例子在本文中描述，并且不意欲是限制性的。

[1696] 如本文使用的，短语“反义链”指与目的靶序列基本上或100％互补的寡核苷酸。短语“反义链”包括由两条分开的链形成的两种寡核苷酸的反义区，以及能够形成发夹或哑铃型结构的单分子寡核苷酸。术语“反义链”和“引导链”在本文中可互换使用。

[1697] 短语“有义链”指寡核苷酸，其整体或部分具有与靶序列如信使RNA或DNA序列相同的核苷序列。术语“有义链”和“过客链”在本文中可互换使用。

[1698] “靶序列”意指其表达或活性待调节的任何核酸序列。靶核酸可为DNA或RNA，例如内源DNA或RNA，病毒DNA或病毒RNA，或由基因、病毒、细菌、真菌、哺乳动物或植物编码的其

它RNA。在一些实施例中，靶序列与疾病或病症相关。

[1699] “可特异性杂交的”和“互补的”意指核酸可通过传统的沃森-克里克或其它非传统类型与另一种核酸序列形成氢键。提及本公开内容的核酸分子，核酸分子与其互补序列的结合自由能足以允许进行核酸的相关功能，例如RNAi活性。核酸分子的结合自由能的测定是本领域众所周知的(参见例如，Turner等人，1987，CSH Symp.Quant.Biol.LIT第123-133页；Freier等人，1986，Proc.Nat.Acad.Sci.USA 83:9373-9377；Turner等人，1987，J.Am.Chem.Soc.109:3783-3785)

[1700] 百分比互补性指示核酸分子中可与第二核酸序列形成氢键(例如，沃森-克里克碱基配对)的连续残基的百分比(例如，10个中的5、6、7、8、9、10是50％、60％、70％、80％、90％和100％互补的)。“完全互补性”或100％互补性意指核酸序列的所有连续残基将与第二核酸序列中相同数目的连续残基氢键结合。小于完全互补性指其中两条链中的一些(但不是全部)核苷单元可彼此氢键结合的情况。“基本互补性”指显示出90％或更高互补性的多核苷酸链，排除多核苷酸链的区域，例如突出端，其被选择为非互补的。特异性结合需要足够程度的互补性，以避免在其中需要特异性结合的条件下，例如在体内测定或治疗处理的情况下的生理条件下，或在体外测定的情况下，在其中执行测定的条件下，寡聚化合物与非靶序列的非特异性结合。在一些实施例中，非靶序列与相应的靶序列相差至少5个核苷酸。

[1701] 当用作治疗剂时，所提供的寡核苷酸作为药物组合物施用。在一些实施例中，药物组合物包含治疗有效量的所提供的寡核苷酸、或其药学可接受的盐以及选自以下的至少一种药学可接受的非活性成分：药学可接受的稀释剂、药学可接受的赋形剂和药学可接受的载体。在一些实施例中，在所提供的组合物中，所提供的寡核苷酸可作为盐存在，优选药学可接受的盐，例如钠盐、铵盐等。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的盐包含两种或更多种阳离子，例如，在一些实施例中，直至寡核苷酸中带负电荷的酸性基团(例如，磷酸根、硫代磷酸酯等)的数目。在另一个实施例中，药物组合物配制用于静脉内注射、经口施用、经颊施用、吸入、鼻施用、局部施用、眼部施用或耳部施用。在进一步的实施例中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾剂溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散体、悬浮液、溶液、乳液、软膏、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[1702] 药物组合物

[1703] 当用作治疗剂时，本文所述的所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物作为药物组合物施用。在一些实施例中，药物组合物包含治疗有效量的所提供的寡核苷酸、或其药学可接受的盐以及选自以下的至少一种药学可接受的非活性成分：药学可接受的稀释剂、药学可接受的赋形剂和药学可接受的载体。在一些实施例中，药物组合物配制用于静脉内注射、经口施用、经颊施用、吸入、鼻施用、局部施用、眼部施用或耳部施用。在一些实施例中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾剂溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散体、悬浮液、溶液、乳液、软膏、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[1704] 在一些实施例中，本公开内容提供了药物组合物，其包含与药学可接受的赋形剂混合的手性控制的寡核苷酸或其组合物。本领域技术人员将认识到，药物组合物包括上述手性控制的寡核苷酸或其组合物的药学可接受的盐。

[1705] 各种超分子纳米载体可用于递送核酸。示例性纳米载体包括但不限于脂质体，阳离子聚合物复合物和各种聚合物。核酸与各种聚阳离子的络合是用于细胞内递送的另一种

方法;这包括使用PEG化的聚阳离子、聚乙烯亚胺(PEI)络合物、阳离子嵌段共聚物和树枝状聚合物。几种阳离子纳米载体,包括PEI和聚酰胺胺树枝状聚合物,帮助从内体中释放内容物。其它方法包括使用聚合物纳米颗粒、聚合物胶束、量子点和脂质复合物(lipoplex)。在一些实施例中,寡核苷酸与另一分子缀合。

[1706] 除本文描述的示例性递送策略之外,另外的核酸递送策略也是已知的。

[1707] 在治疗和/或诊断应用中,本公开内容的化合物可配制用于各种施用模式,包括全身和局部或局限性施用。技术和制剂一般可在Remington,The Science and Practice of Pharmacy,(第20版,2000年)中找到。

[1708] 所提供的寡核苷酸及其组合物在宽剂量范围内是有效的。例如,在成年人的治疗中,约0.01至约1000mg、约0.5至约100mg、约1至约50mg/天、以及约5至约100mg/天的剂量是可使用的剂量的例子。确切的剂量取决于施用途径、化合物在其中施用的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重、以及主治医师的偏好和经验。

[1709] 药学可接受的盐是本领域的普通技术人员一般众所周知的,并且可包括,例如但不限于,乙酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐(carnsylate)、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯肿酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐。其它药学可接受的盐可在例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第20版,2000年)中找到。优选的药学可接受的盐包括,例如,乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

[1710] 根据待治疗的特定状况,可将此类试剂配制成液体或固体剂型,并且全身或局部施用。如本领域技术人员已知的,试剂可例如以定时或持续低释放形式递送。用于配制和施用的技术可在Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第20版,2000年)中找到。合适的途径可包括经口、经颊、通过吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道、经粘膜、鼻或肠道施用;肠胃外施用,包括肌内、皮下、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、静脉内、关节内、胸骨内、滑膜内、肝内、病灶内、颅内、腹膜内、鼻内或眼内注射或其它递送模式。

[1711] 对于注射,本公开内容的试剂可在水溶液中配制且稀释,所述水溶液例如生理上相容的缓冲液,例如Hank溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液。对于此类经粘膜施用,在制剂中使用对于要渗透的屏障适当的渗透剂。此类渗透剂是本领域一般已知的。

[1712] 使用药学可接受的惰性载体将用于实践本公开内容的本文公开的化合物配制成适合于全身施用的剂量在本公开内容的范围内。通过适当选择载体和合适的制造方法,本公开内容的组合物,特别是配制为溶液的组合物,可例如通过静脉内注射肠胃外施用。

[1713] 化合物可使用本领域众所周知的药学可接受的载体容易地配制成适合于经口施用的剂量。此类载体使得本公开内容的化合物能够配制成片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆剂、浆料、悬浮液等等,用于由待治疗的受试者(例如患者)的经口摄入。

[1714] 对于鼻或吸入递送，本公开内容的试剂也可通过本领域技术人员已知的方法配制，并且可包括，例如但不限于，溶解、稀释或分散物质例如盐水，防腐剂例如苯甲醇，吸收促进剂和碳氟化合物的例子。

[1715] 在某些实施例中，将寡核苷酸和组合物递送至CNS。在某些实施例中，将寡核苷酸和组合物递送至脑脊髓液。在某些实施例中，将寡核苷酸和组合物施用至脑实质。在某些实施例中，通过鞘内施用或脑室内施用将寡核苷酸和组合物递送至动物/受试者。本文所述的寡核苷酸和组合物在中枢神经系统内的广泛分布可由实质内施用、鞘内施用或脑室内施用来实现。

[1716] 在某些实施例中，肠胃外施用是通过注射，通过例如注射器、泵等。在某些实施例中，注射是推注注射。在某些实施例中，注射直接施用于组织，例如纹状体、尾状核、皮质、海马和小脑。

[1717] 在某些实施例中，特异性定位药物试剂的方法，例如通过推注，将中值有效浓度(EC50)降低20、25、30、35、40、45或50倍。在某些实施例中，如本文进一步描述的反义化合物中的试剂。在某些实施例中，靶向组织是脑组织。在某些实施例中，靶向组织是纹状体组织。在某些实施例中，降低EC50是期望的，因为它减少了在有此需要的患者中实现药理学结果所需的剂量。

[1718] 在某些实施例中，反义寡核苷酸通过每月一次、每两个月一次、每90天一次、每3个月一次、每6个月一次、每年两次或每年一次的注射或输注进行递送。

[1719] 适用于本公开内容的药物组合物包括其中活性成分以有效量含有以实现其预期目的的组合物。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力内，尤其是根据本文提供的详细公开内容。

[1720] 除活性成分之外，这些药物组合物还可含有合适的药学可接受的载体，其包含赋形剂和助剂，其促进将活性化合物加工成可药学使用的制剂。配制用于经口施用的制剂可为片剂，糖衣丸，胶囊或溶液的形式。

[1721] 用于经口使用的药物制剂可通过以下获得：将活性化合物与固体赋形剂组合，任选地研磨所得到的混合物，并且在需要时加入合适的助剂后加工颗粒的混合物，以获得片剂或糖衣丸核心。合适的赋形剂特别是填料例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制剂例如玉蜀黍淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP：聚维酮)。需要时，可加入崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

[1722] 糖衣丸核心提供有合适的包衣。为此目的，可使用浓缩糖溶液，其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包衣中，用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[1723] 可经口使用的药物制剂包括由明胶制成的推入式胶囊，以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入式胶囊可含有与填料(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可溶解或悬浮于合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG)中。另外，可添加稳定剂。

[1724] 取决于待治疗或预防的特定状况或疾病状态，通常施用以治疗或预防该状况的另外治疗剂可连同本公开内容的寡核苷酸一起施用。例如，化学治疗剂或其它抗增殖剂可与本公开内容的寡核苷酸组合，以治疗增殖性疾病和癌症。已知化学治疗剂的例子包括但不限于阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、拓扑替康、泰素、干扰素和铂衍生物。

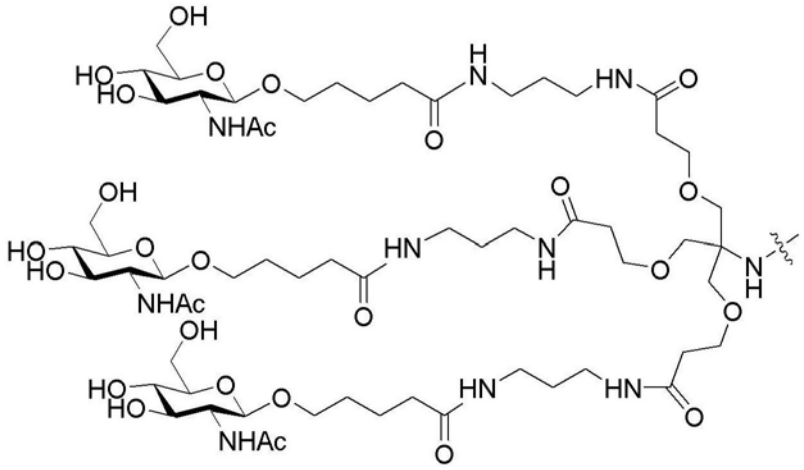
[1725] 根据下文描述的实例，本公开内容的这些及其它实施例的功能和优点将得到更全面地理解。下述实例预期示出本公开内容的益处，但不例证本公开内容的全部范围。

[1726] 靶向组分

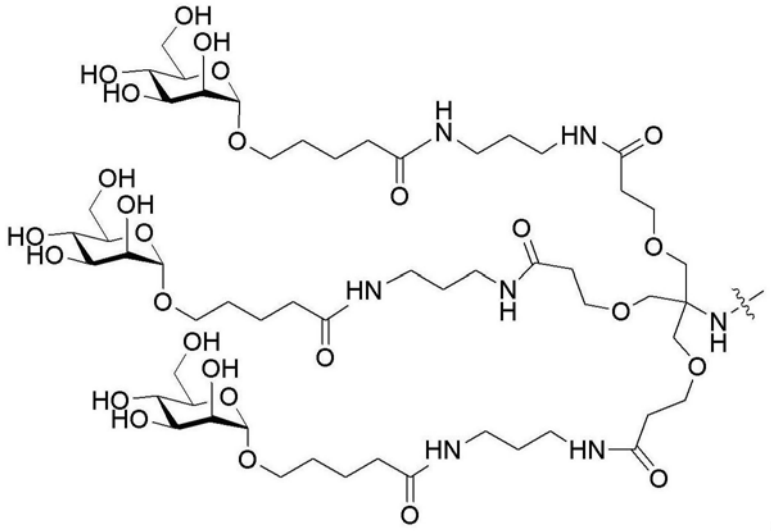
[1727] 在一些实施例中，所提供的组合物还包含靶向组分。靶向组分可与脂质或生物活性剂缀合或不缀合。在一些实施例中，靶向组分与生物活性剂缀合。在一些实施例中，生物活性剂与脂质和靶向组分两者缀合。如本文所述，在一些实施例中，生物活性剂是所提供的寡核苷酸。因此，在一些实施例中，除脂质和寡核苷酸之外，所提供的寡核苷酸组合物还包含靶向元件。可根据本公开内容使用各种靶向组分，例如脂质、抗体、肽、碳水化合物等。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$的结构。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸具有[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}的结构。在一些实施例中，L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}和R^{LD}的组合、或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一种或多种靶向组分。

[1728] 在一些实施例中，靶向组分与靶向细胞的表面上的蛋白质相互作用。在一些实施例中，此类相互作用促进内化到靶向细胞内。在一些实施例中，靶向组分包含糖部分。在一些实施例中，靶向组分包含多肽部分。在一些实施例中，靶向组分包含抗体。在一些实施例中，靶向组分是抗体。在一些实施例中，靶向组分包含抑制剂。在一些实施例中，靶向组分是来自小分子抑制剂的部分。在一些实施例中，抑制剂是靶向细胞的表面上的蛋白质的抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是在靶细胞的表面上表达的碳酸酐酶抑制剂。在一些实施例中，碳酸酐酶是I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV或XVI。在一些实施例中，碳酸酐酶是膜结合的。在一些实施例中，碳酸酐酶是IV、IX、XII或XIV。在一些实施例中，抑制剂用于IV、IX、XII和/或XIV。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶III抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶IV抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶IX抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶XII抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是碳酸酐酶XIV抑制剂。在一些实施例中，抑制剂包含或是磺酰胺(例如，Supuran，CT.Nature Rev Drug Discover2008，7，168-181中描述的那些，所述磺酰胺以引用的方式并入本文)。在一些实施例中，抑制剂是磺酰胺。在一些实施例中，靶向细胞是肌细胞。

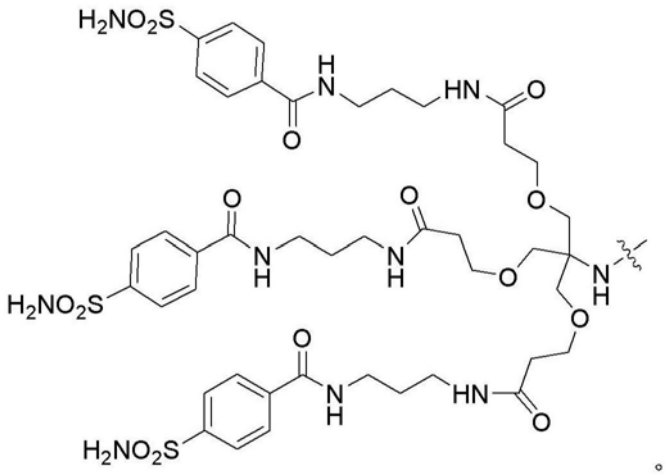
[1729] 在一些实施例中，靶向组分是如本公开内容中定义和描述的R^{LD}。在一些实施例中，本公开内容提供了包含R^{LD}的寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包括包含R^{LD}的寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包括包含R^{LD}的第一多种寡核苷酸。在一些实施例中，本公开内容提供了包含R^{LD}的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中，R^{LD}包含或是



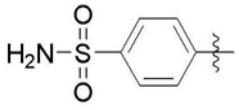
在一些实施例中，R^{LD}包含或是



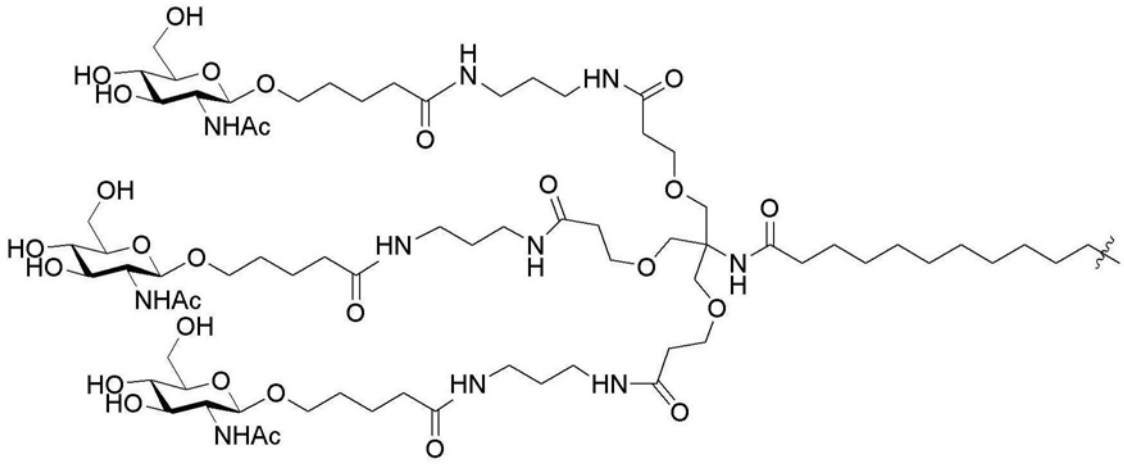
在一些实施例中，R^{LD}包含或是



在一些实施例中，R^{LD}包含或是

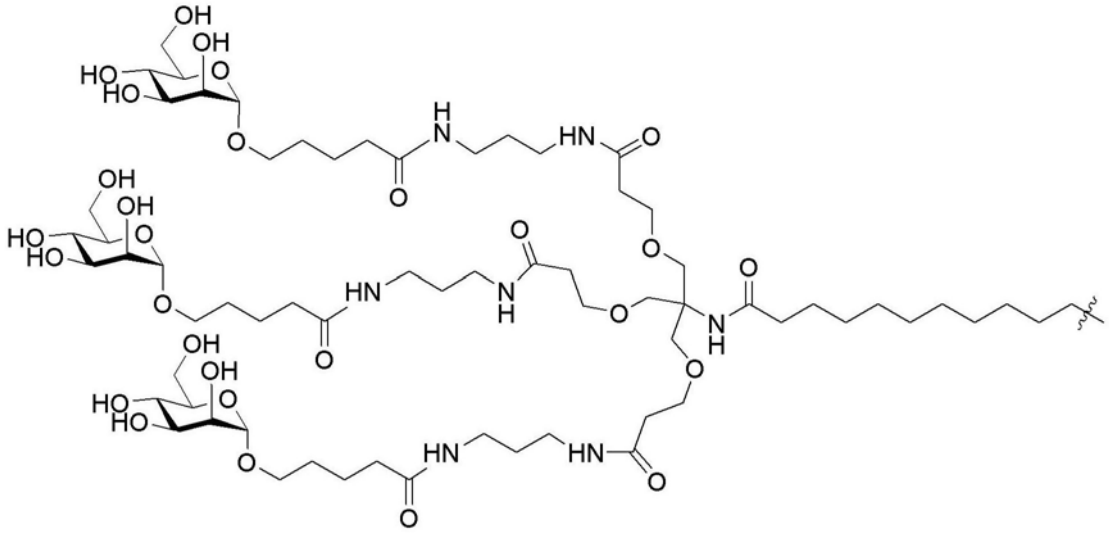


在一些实施例中，R^{LD}包含或是



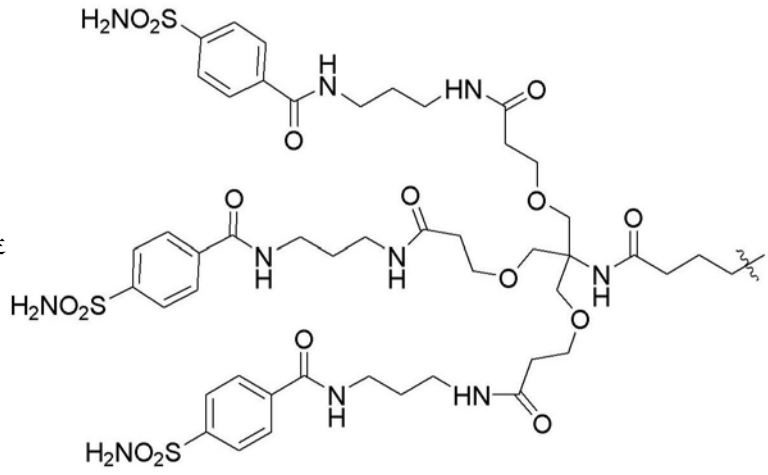
在一些

实施例中，R^{LD}包含或是



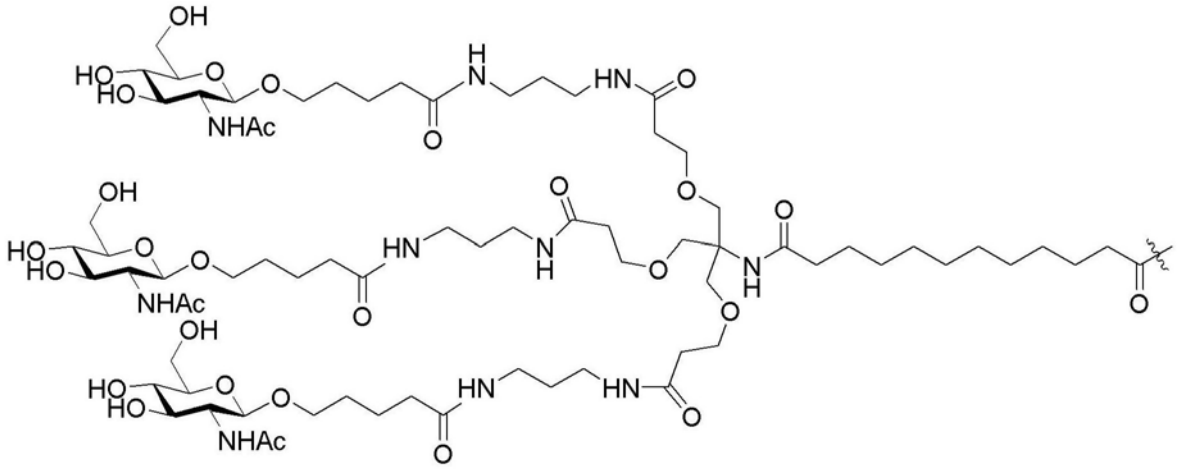
在一些

实施例中，R^{LD}包含或是

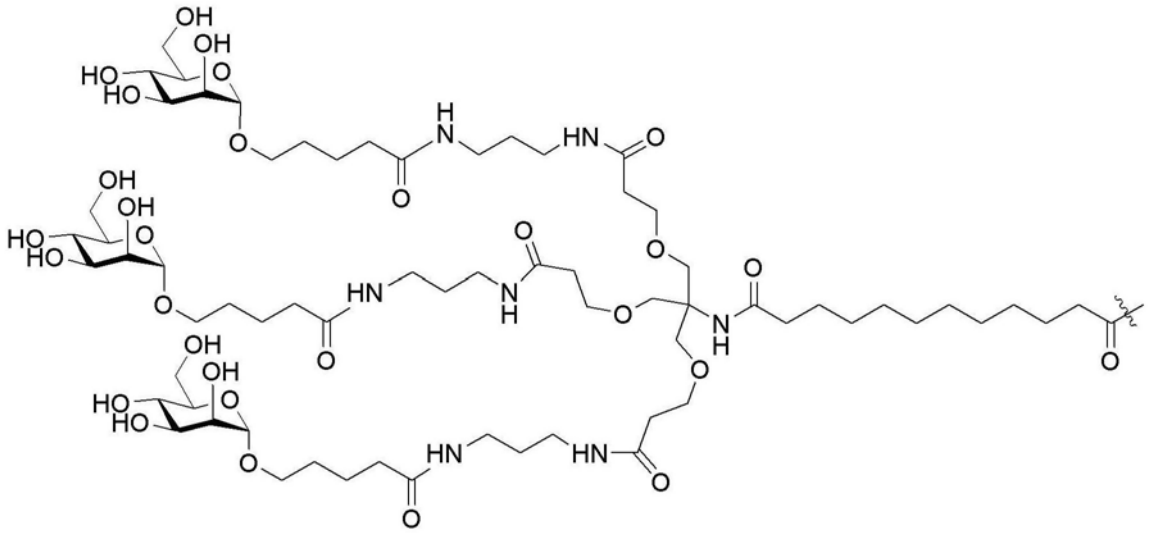


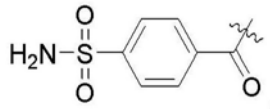
在一些实

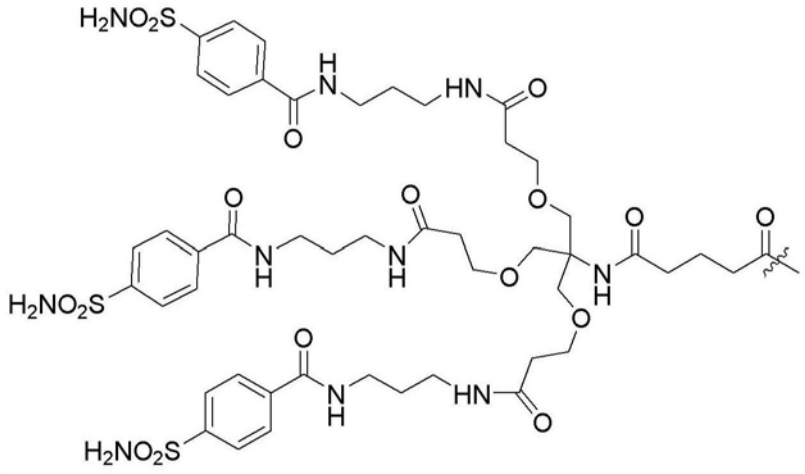
施例中，R^{LD}包含或是



在一些实施例中，R^{LD}包含或是

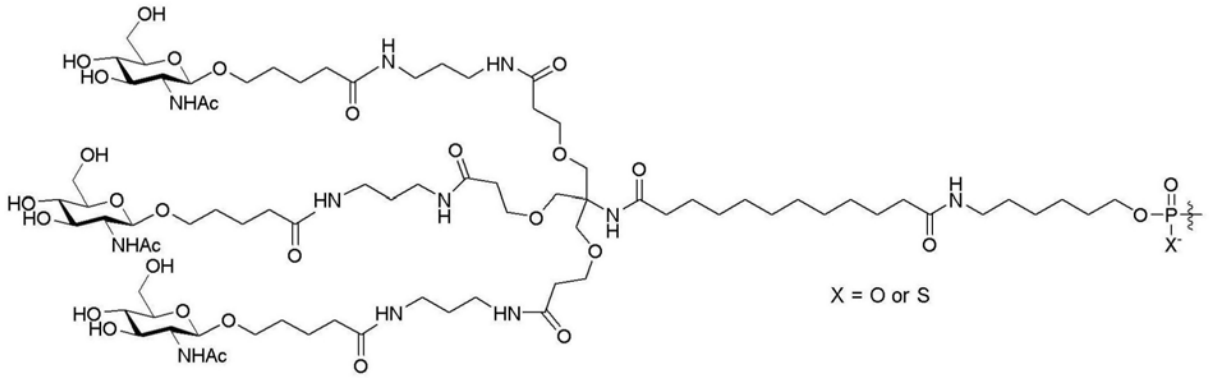


在一些实施例中，R^{LD}包含或是  。在一些实施例中，R^{LD}包含或是

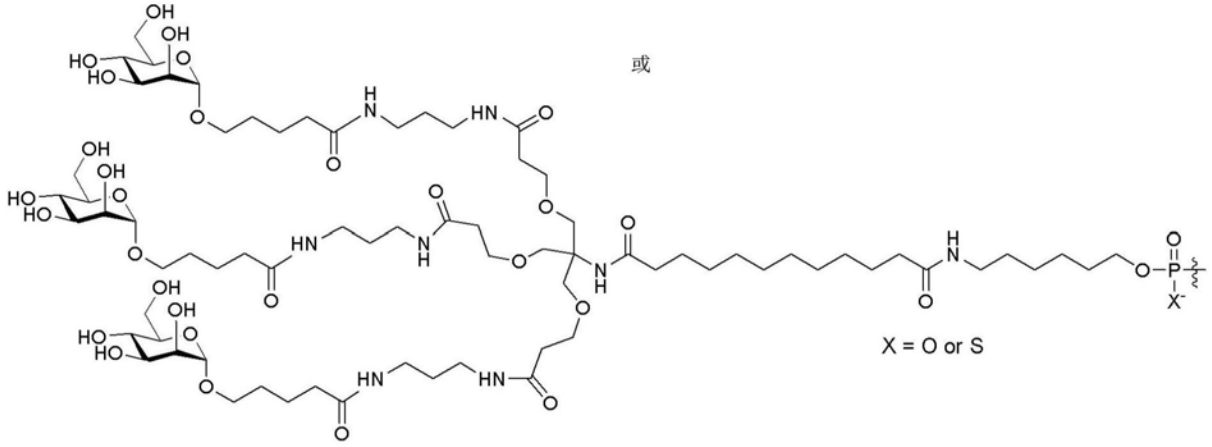


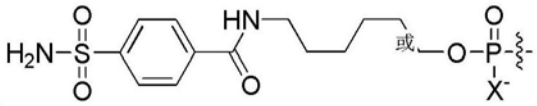
在一些实施例中，R^{LD}包含或是

。在一些实施例中，R^{LD}包含或是

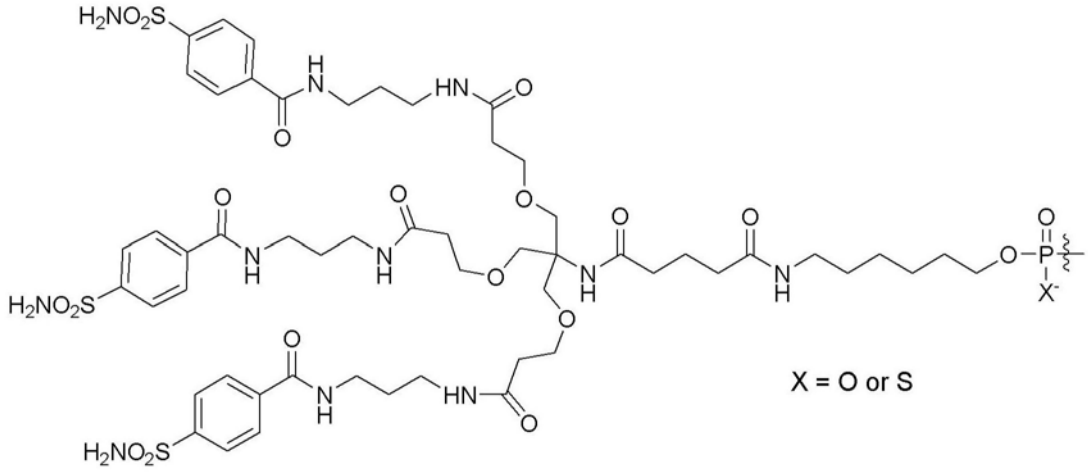


在一些实施例中，R^{LD}包含或是



在一些实施例中，R^{LD}包含或是 

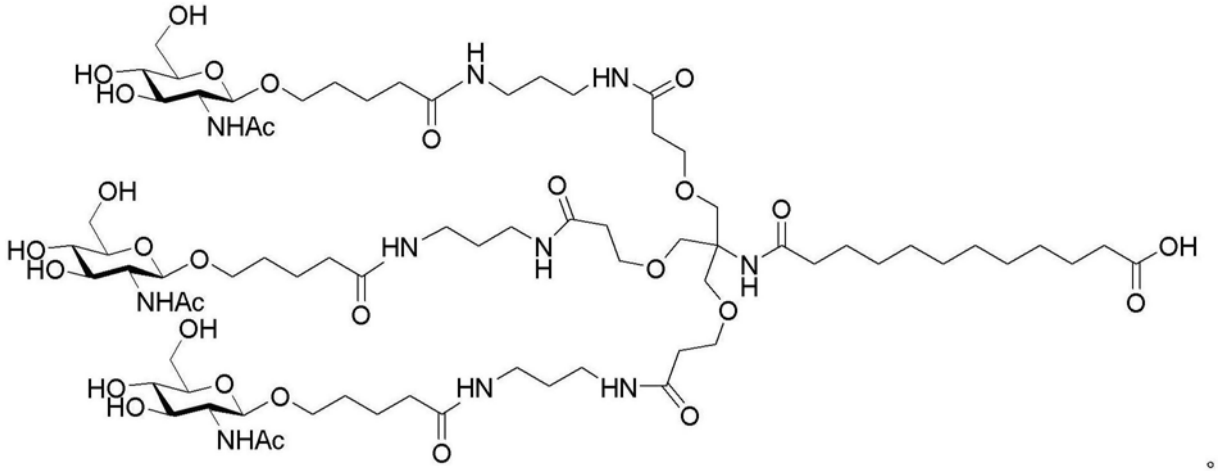
在一些实施例中，R^{LD}包含或是是



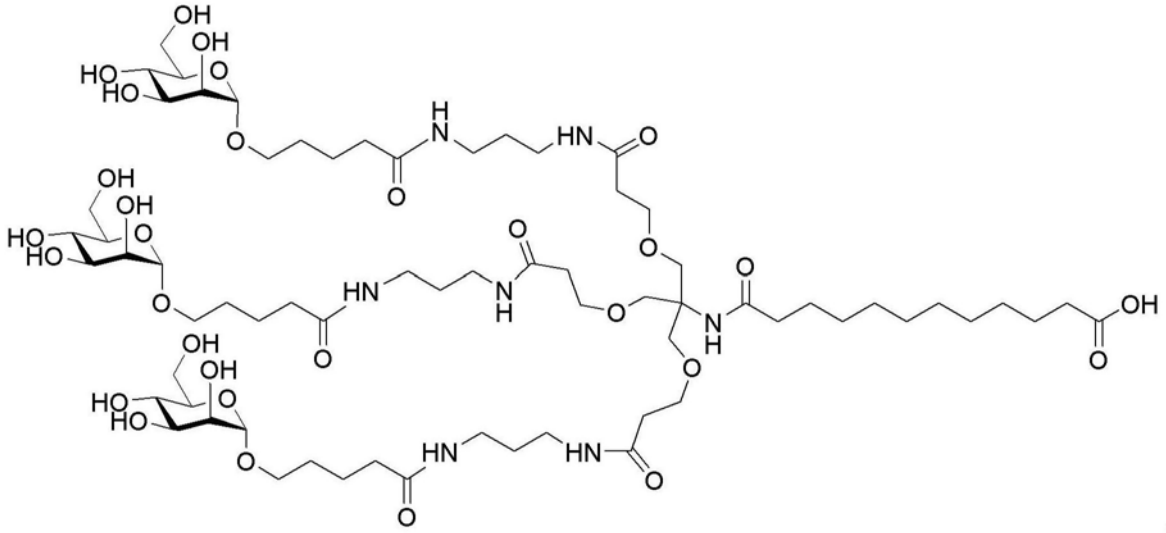
在一些实施例中，X为O。在一些实施例中，X为S。

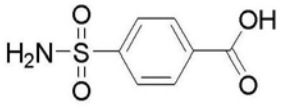
[1730] 在一些实施例中，本公开内容提供了用于将各种部分缀合至寡核苷酸链的技术(例如，试剂、方法等)。在一些实施例中，本公开内容提供了用于将靶向组分缀合至寡核苷酸链的技术。在一些实施例中，本公开内容提供了包含用于缀合的靶向组分的酸，例如R^{LD}-COOH。在一些实施例中，本公开内容提供了用于缀合的接头，例如L^{LD}。本领域普通技术人员

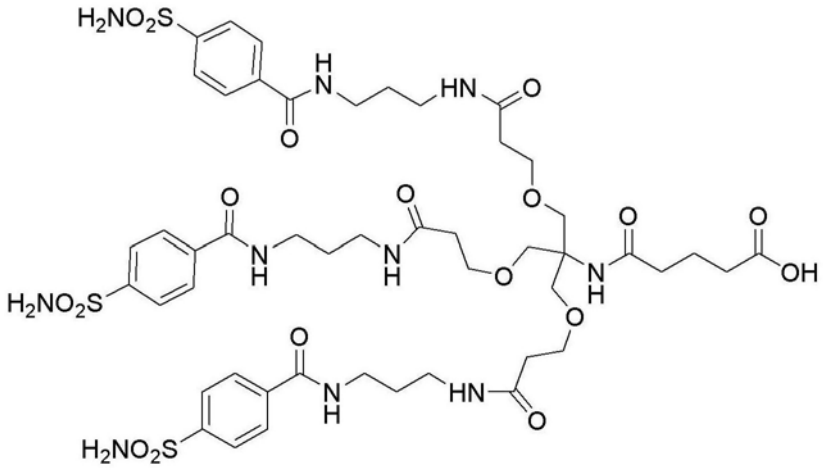
应理解，许多已知的和广泛实践的技术可用于与根据本公开内容的寡核苷酸链或缀合。在一些实施例中，所提供的酸是



在一些实施例中，所提供的酸是



在一些实施例中，所提供的酸是  在一些实施例中，所提供的酸是



在一些实施例中，本公开内容提供了用于制备此类酸的方法和试剂。

[1731] 在一些实施例中，所提供的化合物，例如试剂、产物(例如，寡核苷酸、亚酰胺等)等是至少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％纯的。在一些实施例中，纯度为至少50％。在一些实施例中，纯度为至少75％。在一些实施例中，纯度为至少80％。在一些实施例中，纯度为至少85％。在一些实施例中，纯度为至少90％。在一些实施例中，纯度为至少95％。在一些实施例中，纯度为至少96％。在一些实施例中，纯度为至少97％。在一些实施例中，纯度为至少98％。在一些实施例中，纯度为至少99％。

[1732] 靶组分可通过根据本公开内容的许多类型的方法掺入所提供的技术内。在一些实施例中，将靶组分与所提供的寡核苷酸物理混合，以形成所提供的组合物。在一些实施例中，靶组分与寡核苷酸化学缀合。在一些实施例中，靶组分通过接头(例如L^{LD})与寡核苷酸化学缀合。

[1733] 在一些实施例中，所提供的组合物包含两种或更多种靶组分。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含两种或更多种缀合的靶组分。在一些实施例中，两种或更多种缀合的靶组分是相同的。在一些实施例中，两种或更多种缀合的靶组分是不同的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含不超过一种靶组分。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶组分。在一些实施例中，所提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶组分。

[1734] 靶组分可任选地通过接头与寡核苷酸缀合。根据本公开内容，可利用本领域中的各类接头。在一些实施例中，接头包含磷酸基，其可例如通过与寡核苷酸合成中采用的那些相似的化学用于缀合靶组分。在一些实施例中，接头包含酰胺、酯或醚基团。在一些实施例中，接头具有-L-的结构。与脂质相比，靶组分可通过相同或不同的接头缀合。

[1735] 靶组分可任选地通过接头在各种合适的位置处与寡核苷酸缀合。在一些实施例中，靶组分通过5'-OH基团缀合。在一些实施例中，靶组分通过3'-OH基团缀合。在一些实施例中，靶组分通过一个或多个糖部分缀合。在一些实施例中，靶组分通过一个或多个碱基缀合。在一些实施例中，靶组分通过一个或多个核苷酸间键合掺入。在一些实施例中，寡核苷酸可含有多个缀合的靶组分，其通过其5'-OH、3'-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键合独立地缀合。靶组分和脂质可以在相同、相邻和/或分开的位置处缀合。在一些实施例中，靶组分在寡核苷酸的一个末端处缀合，而脂质在另一个末端处缀合。

[1736] 示例性用途

[1737] 在一些实施例中，本公开内容涵盖了包含脂质和生物活性剂的组合物的用途。在一些实施例中，本公开内容提供了用于将生物活性剂递送到靶位置的方法，其包括施用提供的组合物。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到肌细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到组织内的细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到器官内的细胞内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到受试者内的细胞内，其包括将所提供的组合物施用于受试者。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到细胞质内。在一些实施例中，所提供的方法将生物活性剂递送到核内。

[1738] 在一些实施例中，本公开内容涉及与将生物活性剂递送到肌细胞或组织、或者哺乳动物(例如，人受试者)中的肌细胞或组织有关的方法，所述方法涉及包含生物试剂和脂

质的组合物的使用。

[1739] 生物活性剂:核酸

[1740] 在一些实施例中,本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法,所述组合物包含生物活性剂和脂质,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法,所述组合物包含生物活性剂和脂质,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。在一些实施例中,本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质。在各种实施例中,脂质选自:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[1741] 在一些实施例中,生物活性剂是核酸。

[1742] 在一些实施例中,核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、剪接转换寡核苷酸(SSO)、免疫调节核酸、适体、核酶、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如,针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。

[1743] 在一些实施例中,核酸是寡核苷酸。

[1744] 在一些实施例中,本公开内容涉及:包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其共享:1)共同的碱基序列;2)共同的主链键合模式;以及3)共同的主链磷修饰模式;其中多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合。在一些实施例中,本公开内容涉及:手性控制的寡核苷酸组合物,其包含共享以下的多种寡核苷酸:1)共同的碱基序列;2)共同的主链键合模式;以及3)共同的主链磷修饰模式;其中:所述组合物是手性控制的,因为所述多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学;所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质缀合;并且所述多种中的一种或多种寡核苷酸任选地且个独地与靶向化合物或部分缀合。在一些实施例中,寡核苷酸是剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中,生物活性剂是能够跳读或者介导与肌肉相关疾病或病症相关的基因中的外显子跳读的寡核苷酸。在一些实施例中,生物活性剂是能够跳读或者介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读的寡核苷酸。在一些实施例中,共同的碱基序列与以下的转录物杂交:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中,寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1745] 在一些实施例中,多种寡核苷酸在五个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中,多种寡核苷酸在十个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。在一些实施例中,多种寡核苷酸在每个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学,使得它们共享共同的主链手性中心模式。在一些实施例中,多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的5'-OH独立地与脂质缀合。在一些实施例中,多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的3'-OH独立地与脂质缀合。在一些实施例中,多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸个别地与脂质缀合。在一些实施例中,多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸个别地与相同的脂质缀合。在一些实施例中,本公开内容涉及:包含生物活性剂

和脂质的组合物，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。在一些实施例中，多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸在相同位置处个别地与相同脂质缀合。在一些实施例中，脂质通过接头与寡核苷酸缀合。在一些实施例中，多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与靶向化合物或部分缀合。在一些实施例中，多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质和靶向化合物或部分缀合。在一些实施例中，多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸在一个末端处独立地与脂质缀合，并且在另一个末端处独立地与靶向化合物或部分缀合。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享相同的化学修饰模式。在一些实施例，多种寡核苷酸共享包含一个或多个碱基修饰的相同化学修饰模式。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享包含一个或多个糖修饰的相同化学修饰模式。在一些实施例中，寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如，在表4A中)或由其组成。

[1746] 在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3个或更多个2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的前10个核苷酸内的5个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的7个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3个或更多个连续的2'-F、在3'末端处的3个或更多个连续的2'-F、以及在5'末端2'-F和3'末端2'-F修饰之间的3个或更多个2'-OR。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3个或更多个2'-F、在3'末端处的3个或更多个2'-F、以及在5'末端2'-F和3'末端2'-F修饰之间的3个或更多个2'-OR。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的10个核苷酸内的7个或更多个2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的10个核苷酸内的5个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的7个或更多个连续的2'-F。在一些实施例中，多种寡核苷酸包含5'翼区-核心-翼区-3'结构，其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷，并且核心区域独立地包含3至10个核苷。在一些实施例中，寡核苷酸的序列包含本文公开的任何寡核苷酸的序列(例如，在表4A中)或由其组成。

[1747] 在一些实施例中，本公开内容涉及：将寡核苷酸递送到人受试者中的肌细胞或组织的方法，其包括：(a)提供前述权利要求中任一项的组合物；(b)将组合物施用于人受试者，使得寡核苷酸被递送到受试者中的肌细胞或组织。在一些实施例中，寡核苷酸的序列包含本文公开的任何寡核苷酸的序列(例如，在表4A中)或由其组成。

[1748] 在一些实施例中，共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交，所述转录物包含与肌肉疾病相关联的突变，或者其水平、活性和/或分布与肌肉疾病相关联的突变。在一些实施例中，共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交，并且所述组合物的特征在于当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，相对于在选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件下观察到的那种，转录物的剪接是改变的。在一些实施例中，共同的碱基序列能够与细胞中的转录物杂交。在一些实施例中，共同的碱基序列与以下的转录物杂交：肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。在一些实施例中，共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交。在一些实施例中，共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交，并且所述组合物增加由肌营养不良蛋白编码的一种或多种功能性蛋白质或部分功能性蛋白质的产生。在一些实施例中，寡核苷酸的序列包含本文公开的任何寡核苷酸的序列(例如，在表4A中)或由其组成。

[1749] 在一些实施例中，一种或多种寡核苷酸是一种或多种剪接转换寡核苷酸。在一些实施例中，寡核苷酸的序列包含本文公开的任何寡核苷酸的序列(例如，在表4A中)或由其组成。

[1750] 在一些实施例中，本公开内容涉及：

[1751] 用于抑制哺乳动物中的肌细胞或组织中的基因表达的方法，其包括制备包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物，并且将该组合物施用于哺乳动物。

[1752] 治疗由受试者中的肌细胞或组织中的一种或几种蛋白质的过表达引起的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物。

[1753] 治疗由受试者中的一种或几种蛋白质的表达减少、压制或缺失引起的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物。

[1754] 通过提供包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，来治疗与受试者中的肌肉相关病症或疾病相关的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[1755] 将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法，其包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，其中所述生物活性化合物是寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1756] 治疗受试者中的疾病的方法，所述方法包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，其中所述生物活性化合物是寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质，并且其中所述疾病是本文公开的任何疾病。

[1757] 用于抑制哺乳动物中的肌细胞或组织中的基因表达的方法，其中所述基因与肌肉相关的疾病或病症有关，所述方法包括以下步骤：制备包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物，并且将组合物施用于哺乳动物。

[1758] 治疗由受试者中的肌细胞或组织中的一种或几种蛋白质的过表达引起的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物。

[1759] 治疗由受试者肌肉中的一种或几种蛋白质的表达减少、压制或缺失引起的疾病的

方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物。

[1760] 通过提供包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，来治疗与受试者中的肌肉相关病症或疾病相关的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[1761] 将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法，其包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，其中所述生物活性化合物是寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1762] 治疗受试者中的肌肉相关疾病或病症的方法，所述方法包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，其中所述生物活性化合物是寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1763] 用于跳读哺乳动物中的肌细胞或组织中的基因中的外显子的方法，所述方法包括以下步骤：制备包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物，并且将所述组合物施用于哺乳动物。

[1764] 治疗与包含基因中的突变的外显子相关的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物，其中所述剪接转换寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子。在一些实施例中，疾病是肌肉相关疾病。

[1765] 治疗由基因中的外显子的突变引起的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子。在一些实施例中，疾病是肌肉相关疾病。

[1766] 通过提供包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子，SSO)的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，来治疗与受试者中的肌肉相关病症或疾病相关的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[1767] 将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法，其包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1768] 治疗受试者中的肌肉相关疾病或病症的方法，其中所述疾病或病症与包含基因中的突变的外显子有关，所述方法包括以下步骤：提供包含寡核苷酸和脂质的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1769] 用于跳读哺乳动物中的肌细胞或组织中的肌营养不良蛋白基因中的外显子的方法，所述方法包括以下步骤：制备包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物，并且将所述组合物施用于哺乳动物。

[1770] 治疗与包含肌营养不良蛋白基因中的突变的外显子相关的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物，其中所述剪接转换寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子。

[1771] 治疗由肌营养不良蛋白基因中的外显子突变引起的疾病的方法，所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子。

[1772] 通过提供包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子,SSO)的组合物,并且将治疗有效量的组合物施用于受试者,来治疗与受试者中的肌肉相关病症或疾病相关的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[1773] 将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法,其包括以下步骤:提供包含生物活性剂和脂质的组合物,并且将所述组合物施用于受试者,其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1774] 治疗受试者中的杜兴氏肌营养不良的方法,其中所述杜兴氏肌营养不良与肌营养不良蛋白基因中的外显子突变有关,所述方法包括以下步骤:提供包含寡核苷酸和脂质的组合物,并且将治疗有效量的组合物施用于受试者,其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[1775] 用于跳读哺乳动物中的肌细胞或组织中的肌营养不良蛋白基因中的外显子的方法,所述方法包括以下步骤:制备包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物,并且将所述组合物施用于哺乳动物,其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述剪接转换寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1776] 治疗与包含肌营养不良蛋白基因中的突变的外显子相关的疾病的方法,所述方法包括施用包含脂质和剪接转换寡核苷酸的组合物,其中所述剪接转换寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述剪接转换寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1777] 治疗由肌营养不良蛋白基因中的外显子突变引起的疾病的方法,所述方法包括施用包含脂质和寡核苷酸的组合物,其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1778] 通过提供包含脂质和寡核苷酸(作为非限制性例子,SSO)的组合物,并且将治疗有效量的组合物施用于受试者,来治疗与受试者中的肌肉相关病症或疾病相关的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法,其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1779] 将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法,其包括以下步骤:提供包含生物活性剂和脂质的组合物,并且将所述组合物施用于受试者,其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质,其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述寡核苷酸的序列包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1780] 治疗受试者中的杜兴氏肌营养不良的方法,其中所述杜兴氏肌营养不良与肌营养不良蛋白基因中的外显子突变有关,所述方法包括以下步骤:提供包含寡核苷酸和脂质的组合物,并且将治疗有效量的组合物施用于受试者,其中所述寡核苷酸能够跳读或介导跳读包含突变的外显子,并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质,并且其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何剪接转换寡核苷酸的序列(例如,在表4A中)或由其组成。

[1781] 在患有肌营养不良的一些个体中,肌营养不良蛋白基因中的外显子包含突变;在许多情况下,这种突变引起移码,这可导致提前终止密码子。这种提前终止的肌营养不良蛋

白不是全长的，并且因此不能执行该蛋白质的所有必需功能。在用于肌营养不良的一些治疗中，寡核苷酸(例如，剪接转换寡核苷酸)能够跳读或促使跳读包含突变的一个或多个外显子；这允许表达缩短的肌营养不良蛋白基因产物，其缺少对应于跳读的外显子的部分，但在其它方面是有功能的。肌营养不良的非限制性例子是杜兴氏肌营养不良(DMD)。包含引起移码突变和过早停止的突变的外显子的非限制性例子是肌营养不良蛋白基因的外显子51。

[1782] 在一些实施例中，生物活性剂包含以下或由以下组成或是以下：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述寡核苷酸的序列包含能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中外显子51、45、53或44的跳读的寡核苷酸序列或者由其组成。

[1783] 表4A中列出了各种寡核苷酸。这些中的许多能够跳读或介导人肌营养不良蛋白基因的外显子51的跳读，如10/9/15提交的美国专利申请号62/239,839中呈现的数据以及此处显示的数据中所示，所述美国专利申请以引用的方式整体并入。

[1784] 特别能够介导人肌营养不良蛋白外显子51的跳读的各种寡核苷酸尤其包括：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2533。因此，本文描述的任何组合物或方法可包含生物活性剂，其中所述生物活性剂选自：WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2533、或本文公开的任何其它核酸(包括但不限于表4A中列出的那些)。

[1785] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸选自本公开内容的表中呈现的那些寡核苷酸，其中所述寡核苷酸与脂质和任选的靶组分缀合。

[1786]

表 4A. 示例性寡核苷酸。

WAVE ID	碱基序列	描述	立体化学[1]	注释	靶/程序
ONT-395	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmC*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS	PRO051 的手性形式 (Drisapersen)	DMD
WV-942	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*m*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	PRO051 (Drisapersen)	DMD
WV-943	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*m*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外显子 23 对照	DMD
WV-2165	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*m*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*m*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	eteplirsen- 全 -2'-MeDMD 30 聚体	DMD
WV-2179	ACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGGAG	mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*m*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2180	CACCAGAGUAACAGUCUGGUAGGA	mC*mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*m*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	UCACCAGAG	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1787]

2181	UAACAGUCU GAGUAGG	*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*m U*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2182	GUCACCAGA GUAACAGUC UGAGUAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA *mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*m C*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2183	GUUGUGUCA CCAGAGUAA CAGUCUG	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA *mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*m A*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2184	GGUUGUGUC ACCAGAGUA ACAGUCU	mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC *mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*m A*mA*mC*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2185	AGGUUGUGU CACCAGAGU AACAGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*m U*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2186	CAGGUUGUG UCACCAGAG UAACAGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG *mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*m G*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2187	ACAGGUUGU GUCACCAGA GUAACAG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU *mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mG*m A*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2188	CCACAGGUU GUGUCACCA GAGUAAC	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mG*mU*mU *mG*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mC*mC*m A*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	ACCACAGGU	mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1788]

2189	UGUGUCACC AGAGUAA	*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*m C*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXX	DMD
WV-2190	AACCACAGG UUGUGUCAC CAGAGUA	mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG *mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*m C*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2191	UAACCACAG GUUGUGUCA CCAGAGU	mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG *mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*m A*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2192	GUAACCACA GGUUGUGUC ACCAGAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA *mG*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mU*m C*mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2193	AGUAACCAC AGGUUGUGU CACCAGA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC *mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*m U*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2194	UAGUAACCA CAGGUUGUG UCACCAG	mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA *mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*m G*mU*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2195	UUAGUAACC ACAGGUUGU GUCACCA	mU*mU*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC *mA*mC*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*m U*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2196	CUUAGUAAC CACAGGUUG UGUCACC	mC*mU*mU*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mC *mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mG*mU*m G*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-	CCUUAGUAA	mC*mC*mU*mU*mA*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXX	DMD

[1789]

2197	CCACAGGUU GUGUCAC	*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*m U*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2198	UCCUUAGUA ACCACAGGU UGUGUCA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA *mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*m U*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2199	GUUUCCUUA GUAACCACA GGUUGUG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA *mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*m A*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2200	AGUUUCCUU AGUAACCAC AGGUUGU	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU *mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*m C*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2201	CAGUUUCCU UAGUAACCA CAGGUUG	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU *mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*m A*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2202	GCAGUUUCC UUAGUAACC ACAGGUU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC *mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*m C*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2203	GGCAGUUUC CUUAGUAAC CACAGGU	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC *mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*m C*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2204	UGGCAGUUU CCUUAGUAA CCACAGG	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU *mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*m A*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-	AUGGCAGUU	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXX	DMD

[1790]

2205	UCCUUAGUA ACCACAG	*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*m A*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2206	AGAUGGCAG UUUCCUUAG UAACCAC	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG *mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*m G*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2207	GAGAUGGCA GUUUCCUUA GUAACCA	mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*m A*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2208	GGAGAUGGC AGUUUCCUU AGUAACC	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC *mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*m U*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2209	UGGAGAUGG CAGUUUCCU UAGUAAC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*m G*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC* mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2210	UUGGAGAUG GCAGUUUCC UUAGUAA	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2211	UUUGGAGAU GGCAGUUUC CUUAGUA	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*m U*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2212	AGUUUGGAG AUGGCAGUU UCCUUAG	mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*m G*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-	UAGUUUGGA	mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*m	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD

[1791]

2213	GAUGGCAGU UUCCUUA	A*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2214	CUAGUUUGG AGAUGGCAG UUUCCUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG *mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*m G*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2215	UCUAGUUUG GAGAUGGCA GUUUCCU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG *mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2216	UUCUAGUUU GGAGAUGGC AGUUUCC	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU *mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*m C*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2217	CAUUUCUAG UUUGGAGAU GGCAGUU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG *mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*m U*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2218	GCAUUUCUA GUUUGGAGA UGGCAGU	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA *mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*m A*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2219	AUGGCAUUU CUAGUUUGG AGAUGGC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU *mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*m G*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2220	GAAGAUGGC AUUUCUAGU UUGGAGA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC *mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*m U*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-	AGGAAGAUG	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m	XXXXXXXXX	DMD

[1792]

2221	GCAUUUCUA GUUUGGA	G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU* mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2222	AAGGAAGAU GGCAUUUCU AGUUUGG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*m U*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2223	CAAGGAAGA UGGCAUUUC UAGUUUG	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA *mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*m C*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2224	CAUCAAGGA AGAUGGCAU UUCUAGU	mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA *mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*m U*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2225	ACAUCAAGG AAGAUGGCA UUUCUAG	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2226	AACAUCAAG GAAGAUGGC AUUUCUA	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG *mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*m C*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2227	CAACAUCAA GGAAGAUGG CAUUUCU	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA *mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*m G*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2228	CUCCAACAU CAAGGAAGA UGGCAUU	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU *mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*m A*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-	ACCUCCAAC	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD

[1793]

2229	AUCAAGGAA GAUGGCA	*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*m A*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2230	GUACCUCCA ACAUCAAGG AAGAUGG	mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA *mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*m G*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2231	AGGUACCUC CAACAUCAA GGAAGAU	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC *mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*m A*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2232	AGAGCAGGU ACCUCCAAC AUCAAGG	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU *mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*m C*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2233	CAGAGCAGG UACCUCCAA CAUCAAG	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG *mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*m A*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2234	CUGCCAGAG CAGGUACCU CCAACAU	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG *mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*m U*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2235	UCUGCCAGA GCAGGUACC UCCAACA	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA *mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*m C*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2236	AUCUGCCAG AGCAGGUAC CUCCAAC	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG *mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*m C*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-	AAUCUGCCA	mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD

[1794]

2237	GAGCAGGUA CCUCCAA	*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*m A*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2238	AAAUCUGCC AGAGCAGGU ACCUCCA	mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC *mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*m U*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2239	GAAAUCUGC CAGAGCAGG UACCUCC	mG*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC *mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*m G*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2240	UGAAAUCUG CCAGAGCAG GUACCUC	mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG *mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*m G*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2241	UUGAAAUCU GCCAGAGCA GGUACCU	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU *mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*m A*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2242	CCCGGUUGA AAUCUGCCA GAGCAGG	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA *mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*m A*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2243	CCAAGCCCG GUUGAAAUC UGCCAGA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG *mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*m C*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2244	UCCAAGCCC GGUUGAAAU CUGCCAG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC *mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*m U*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	GUCCAAGCC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1795]

2245	CGGUUGAAA UCUGCCA	*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*m A*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2246	UCUGUCCAA GCCCGGUUG AAAUCUG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA *mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*m G*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2247	UUCUGUCCA AGCCCGGUU GAAAUCU	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA *mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*m U*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2248	GUUCUGUCC AAGCCCGGU UGAAAUC	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC *mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*m U*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2249	AGUUCUGUC CAAGCCCGG UUGAAAU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC *mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*m G*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2250	AAGUUCUGU CCAAGCCCG GUUGAAA	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU *mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*m G*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2251	UAAGUUCUG UCCAAGCCC GGUUGAA	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG *mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*m C*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2252	GUAAGUUCU GUCCAAGCC CGGUUGA	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU *mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*m C*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-	GGUAAGUUC	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC	XXXXXXXXX	DMD

[1796]

2253	UGUCCAAGC CCGGUUG	*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*m C*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2254	CGGUAAGUU CUGUCCAAG CCCGGUU	mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU *mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*m G*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2255	UCGGUAAGU UCUGUCCAA GCCCGGU	mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU *mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*m A*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2256	GUCGGUAAG UUCUGUCCA AGCCCGG	mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG *mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*mC*m A*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2257	AGUCGGUAA GUUCUGUCC AAGCCCG	mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA *mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*m C*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2258	CAGUCGGUA AGUUCUGUC CAAGCCC	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA *mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*m C*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2259	AAAGCCAGU CGGUAAGUU CUGUCCA	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU *mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*m U*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2260	GAAAGCCAG UCGGUAAGU UCUGUCC	mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG *mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*m U*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	GUCACCCAC	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1797]

2261	CAUCACCCU CUGUGAU	*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*m U*mC*mU*mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXX XXXXXX	DMD
WV-2262	GGUCACCCA CCAUCACCC UCUGUGA	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA *mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*m C*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2263	AAGGUCACC CACCAUCAC CCUCUGU	mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC *mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*m C*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2264	CAAGGUCAC CCACCAUCA CCCUCUG	mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC *mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*m A*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2265	UCAAGGUCA CCCACCAUC ACCCUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA *mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*m C*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2266	CUCAAGGUC ACCCACCAU CACCCUC	mC*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC *mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*m U*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2267	CUUGAUCAA GCAGAGAAA GCCAGUC	mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA *mG*mC*mA*mG*mA*mG*mA*mA*m A*mG*mC*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-2268	AUAACUUGA UCAAGCAGA GAAAGCC	mA*mU*mA*mA*mC*mU*mU*mG*mA *mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*m A*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XXXXXXX	25-聚体 2'-O 甲基 DMD
WV-	AGUAACAGU	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基 DMD

[1798]

2273	CUGAGUAGG AG	*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*m G*mA*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2274	GAGUAACAG UCUGAGUAG GA	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG *mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*m G*mG*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2275	AGAGUAACA GUCUGAGUA GG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA *mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*m A*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2276	CAGAGUAAC AGUCUGAGU AG	mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC *mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*m U*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2277	GUCACCAGA GUAACAGUC UG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA *mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*m C*mU*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2278	UGUCACCAG AGUAACAGU CU	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG *mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*m U*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2279	GUGUCACCA GAGUAACAG UC	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA *mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*m G*mU*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2280	UGUGUCACC AGAGUAACA GU	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC *mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*m A*mG*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	UUGUGUCAC	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1799]

2281	CAGAGUAAC AG	*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*m C*mA*mG	XXXXXXXXX X		
WV-2282	GGUUGUGUC ACCAGAGUA AC	mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC *mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*m A*mA*mC	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2283	AGGUUGUGU CACCAGAGU AA	mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*m U*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2284	CAGGUUGUG UCACCAGAG UA	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG *mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*m G*mU*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2285	ACAGGUUGU GUCACCAGA GU	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU *mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*m A*mG*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2286	CACAGGUUG UGUCACCAG AG	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG *mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*m G*mA*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2287	CCACAGGUU GUGUCACCA GA	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mU *mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*m A*mG*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2288	ACCACAGGU UGUGUCACC AG	mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU *mU*mG*mU*mU*mG*mU*mC*mA*mC*m C*mA*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	AACCACAGG	mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1800]

2289	UUGUGUCAC CA	*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*m C*mC*mA	XXXXXXXXX X		DMD
WV-2290	UAACCACAG GUUGUGUCA CC	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG *mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*m A*mC*mC	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2291	GUAACCACA GGUUGUGUC AC	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA *mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*mU*m C*mA*mC	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2292	AGUAACCAC AGGUUGUGU CA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC *mA*mG*mG*mU*mU*mU*mG*mU*mG*m U*mC*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2293	CUUAGUAAC CACAGGUUG UG	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC *mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*m G*mU*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2294	CCUUAGUAA CCACAGGUU GU	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA *mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*m U*mG*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2295	UCCUUAGUA ACCACAGGU UG	mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA *mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*m U*mU*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2296	UUCCUUAGU AACCACAGG UU	mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU *mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*m G*mU*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	UUUCCUUAG	mU*mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1801]

2297	UAACCACAG GU	*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*m G*mG*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2298	GUUUCCUUA GUAACCACA GG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA *mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*m A*mG*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2299	AGUUUCCUU AGUAACCAC AG	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU *mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*m C*mA*mG	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2300	GCAGUUUCC UUAGUAACC AC	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC *mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*m C*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2301	GGCAGUUUC CUUAGUAAC CA	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC *mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*m C*mC*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2302	UGGCAGUUU CCUUAGUAA CC	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU *mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*m A*mC*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2303	AUGGCAGUU UCCUUAGUA AC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU *mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*m A*mA*mC	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV- 2304	GAUGGCAGU UUCCUUAGU AA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU *mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*m U*mA*mA	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	AGAUGGCAG	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1802]

2305	UUUCCUUAGUA	*mU*mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2306	GGAGAUGGCAGUUUCCUUAG	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2307	UGGAGAUGGCAGUUUCCUUA	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2308	UUGGAGAUGGCAGUUUCCUU	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mA*mU*mU*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2309	UUUGGAGAUGGCAGUUUCCU	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2310	GUUUGGAGAUGGCAGUUUCC	mG*mU*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2311	CUAGUUUGGAGAUGGCAGUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2312	UCUAGUUUGGAGAUGGCAGU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	AUUUCUAGU	mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1803]

2313	UUGGAGAUG GC	*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2314	UGGCAUUUC UAGUUUGGA GA	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC *mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*m A*mG*mA	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2315	GAUGGCAUU UCUAGUUUG GA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU *mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*m G*mG*mA	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2316	AGAUGGCAU UUCUAGUUU GG	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU *mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*m U*mG*mG	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2317	AAGAUGGCA UUUCUAGUU UG	mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*m U*mU*mG	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2318	AGGAAGAUG GCAUUUCUA GU	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU* mA*mG*mU	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2319	AAGGAAGAU GGCAUUUCU AG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*m U*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG	XXXXXXXXX X	DMD
WV-2320	CAAGGAAGA UGGCAUUUC UA	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA *mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*m C*mU*mA	XXXXXXXXX X	DMD
WV-	UCAAGGAAG	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG	XXXXXXXXX	DMD

[1804]

2321	AUGGCAUUUCU	*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2322	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUU	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mGmA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2323	CAACAUCAAGGAAGAUGGCA	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mAmG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mmC*mA	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2324	UCCAACAUCAAGGAAGAUGG	mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mCmA*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mmU*mG	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2325	CCUCCAACAUCAAGGAAGAU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mAmU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mmA*mG	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2326	AGGUACCUCCAACAUCAAGG	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mCmC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mmA*mG	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2327	CAGGUACCUCCAACAUCAAG	mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mUmC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mmC*mA*mG	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-2328	AGAGCAGGUACCUCCAACAU	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mUmA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mmC*mA*mU	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXXX	DMD
WV-	CAGAGCAGGU	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG	20-聚体 2'-O 甲基XXXXXXXXXX	DMD

[1805]

2329	UACCUCCAACA	*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2330	CCAGAGCAGGUACCUCCAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2331	GCCAGAGCAGGUACCUCCAA	mG*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2332	UGCCAGAGCAGGUACCUCCA	mU*mG*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2333	CUGCCAGAGCAGGUACCUCC	mC*mU*mG*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mA*mG*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mC	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2334	UCUGCCAGAGCAGGUACCUC	mU*mC*mC*mU*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2335	AUCUGCCAGAGCAGGUACCU	mA*mU*mC*mC*mU*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2336	UUGAAAUCUGCCAGAGCAGG	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mA*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mG*mC*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2337	CCCGGUUGAUCUGCCAGAGC	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC	XXXXXXXXXX	DMD

[1806]

2337	AAUCUGCCA GA	*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*m A*mG*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2338	GCCCGGUUG AAAUCUGCC AG	mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG *mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*m C*mA*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2339	AGCCCGGUU GAAAUCUGC CA	mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU *mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*m C*mC*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2340	CCAAGCCCG GUUGAAAUC UG	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG *mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*m C*mU*mG	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2341	UCCAAGCCC GGUUGAAAU CU	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC *mG*mG*mU*mU*mU*mG*mA*mA*m U*mC*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2342	GUCCAAGCC CGGUUGAAA UC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC *mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*m A*mU*mC	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2343	UGUCCAAGC CCGGUUGAA AU	mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC *mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*m A*mA*mU	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2344	CUGUCCAAG CCCGGUUGA AA	mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG *mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*m A*mA*mA	XXXXXXXXX X	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	UCUGUCCAA	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1807]

2345	GCCCGGUUGAA	*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2346	UUCUGUCCAAGCCCGGUGA	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2347	GUUCUGUCCAAGCCCGGUUG	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2348	AGUUCUGUCCAAGCCCGGUU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2349	AAGUUCUGUCCAAGCCCGGU	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2350	UAAGUUCUGUCCAAGCCCGG	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2351	GUAAGUUCUGUCCAAGCCCG	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2352	GGUAAGUUCUGUCCAAGCCC	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-	CAGUCGGUA	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA	XXXXXXXXX	20-聚体 2'-O 甲基	DMD

[1808]

2353	AGUUCUGUCCA	*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2354	CCAGUCGGUAAGUUCUGUCC	mC*mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2355	CCACCAUCACCCUCUGUGAU	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2356	CCCACCAUCACCCUCUGUGA	mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2357	CACCCACCAUCACCCUCUGU	mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2358	UCACCCACCAUCACCCUCUG	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2359	GUCACCCACCAUCACCCUCU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-2360	GGUCACCCACCAUCACCCUC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX	DMD
WV-	UCAAGCAGA	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXX	DMD

[1809]

2361	GAAAGCCAGUC	*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX	
WV-2362	UUGAUCAAGCAGAAAGCC	mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mA*mG*mC*mC	20-聚体 2'-O 甲基	DMD
WV-2625	CAAAGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUG	mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mU*mG*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	基于 WV-2223 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2627	GCAAAGAAGAUGGCAUUUCU	mG*mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mG	基于 WV-942 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2628	GCAAAGAAGAUGGCAUUUCU	fG*fC*fA*fA*fA*fG*mA*mA*mG*mA*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	基于 WV-1714 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2095	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	外显子 51：5F-DMD 10OMe-5F 全-PS	DMD 外显子 51
WV-2096	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU*fU	外显子 51：4F-DMD 12OMe-4F 全-PS	DMD 外显子 51
WV-2097	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*fU*fU*fC*fU	外显子 51：3F-DMD 14OMe-3F 全-PS	DMD 外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*	外显子 51：2F-DMD 外	

[1810]

2098	AUGGCAUUU CU	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU *fC*fU	XXXXXXXXXX X	16OMe-2F 全-PS	显子 51
WV-2099	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG *mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*m U*mC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	外显子 51：1F-DMD 18OMe-1F 全-PS	外显子 51
WV-2100	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXOXXXX XXXXOXXXX X	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 5PS-1PO-7PS-1PO-5PS	显子 51
WV-2101	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fGfGmA*mA*mG*mA*m U*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU	XXXXOOOXXX XXXXOOOXXX X	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 4PS-2PO-7PS-2PO-4PS	显子 51
WV-2102	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fAfGfGmA*mA*mG*mA*mU *mG*mG*mCfAfUfU*fU*fC*fU	XXXOOOXXX XXXXOOOXX X	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 3PS-3PO-7PS-3PO-3PS	显子 51
WV-2103	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mCfAfUfUfU*fC*fU	XOOOOOXXX XXXXOOOOX X	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 2PS-4PO-7PS-4PO-2PS	显子 51
WV-2104	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mCfAfUfUfUfC*fU	XOOOOOXXX XXXXOOOOO X	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 1PS-5PO-7PS-5PO-1PS	显子 51
WV-2105	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fUfCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mCfAfUfUfUfCfU	OOOOOOXXX XXXXOOOOO O	外显子 51：6F-DMD 8OMe-6F 6PO-7PS-6PO	显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU	XXXXXXXXX	外显子 51：10F-DMD	外

[1811]

2106	AUGGCAUUUCU	*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	10OMe 全 PS	显子 51
WV-2107	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU*mA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX	外显子 51：10OMe-10F 全 PS	DMD 外显子 51
WV-2108	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	外显子 51：6F-14OMe 全 PS	DMD 外显子 51
WV-2109	UCAAGGAAGAUGGCAUUUC*fU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*f	XXXXXXXXXX	外显子 51：14OMe-6F 全 PS	DMD 外显子 51
WV-884	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*R	RRRRRRRRRR	全 R；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-885	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*S	SRSRSRSRSR	(SR)9S；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-886	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*Sm	RRRSSSSSSSS	R3S13R3；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-887	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*R	SSSRRRRRRR	S3R13S3；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-	UCAAGGAAG	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA	RRRRRSSRSS	R5(SSR)3R5；2'-	肌营养

[1812]

888	AUGGCAUUU CU	*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*Sm C*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU	RSSRRRRRR	OMe 寡核苷酸	不良蛋白
WV-889	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA* RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*Rm C*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRSRRS RRSSSSSS	S5(RRS)3S5；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-890	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA *RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*R mC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRSSRRSRR RSRRSSRRR	R3S2R2SR3SR2S2R 3；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-891	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA *SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*RmG*Sm C*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRSSRSSS RSSRRSSS	S3R2S2RS3RS2R2S 3；2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-892	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA *RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*R mC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU	SRRRRRRRRR RRRRRRRRS	SR17S；2'-OMe 嵌合寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-893	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC *SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU	RSSSSSSSSSS SSSSSSSR	RS17R；2'-OMe 嵌合寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-894	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA *SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*R mC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU	SRSSRRSSRSS RRRSSSSR	GC(R)和 AU(S) 2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-895	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA *RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*SmG*S mC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU	RSRRSSRRSR RSSSRRRRS	GC(S)和 AU(R) 2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-	UCAAGGAAG	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA	SSRRRRRRRR	GA(R)和 CU(S) 2'	肌营养

[1813]

896	AUGGCAUUU CU	*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*R mC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SRRSRSSSS	OMe 寡核苷酸	不良蛋白
WV-897	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA *SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*SmG*Sm C*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRSSSSSSSSR SSRSRRRR	GA(S)和 CU(R) 2'-OMe 寡核苷酸	肌营养不良蛋白
WV-1678	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	fG*fG*fC*fC*fC*fA*fA*fA*fC*fC*fU*fC*f G*fG*fC*fU*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	全 2'-F 修饰的	外显子 23
WV-1679	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*fC*fC*mC*mA*mA*mA*fC*fC*fC*fU *fC*mG*mG*fC*fC*fU*fU*mA*fC*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	2'-F 嘧啶； 2'-OMe 嘌呤	外显子 23
WV-1680	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	fG*fG*mC*mC*fC*fA*fA*fA*mC*mC*mU *mC*fG*fG*mC*mU*mU*fU*fA*mC*mC* mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	2'-F 嘌呤； 2'-OMe 嘧啶	外显子 23
WV-1681	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*fG*mC*fC*mC*mA*fA*mA*fC*mC*fU *mC*fG*mG*fC*mC*mU*fU*mA*fC*mC*f U	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	替代的 2'-OMe/2'F	外显子 23
WV-1682	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*fA*fC*fC*fC*f U*fC*fG*fG*fC*mU*mU*mA*mC*mC* mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	2'-OMe/2'-F/2'-OMe 缺口聚体	外显子 23
WV-1683	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	fG*fG*fC*fC*fC*fA*fA*mA*mC*mC*mC*mU* mC*mG*mG*mC*fC*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	2'-F/2'-OMe/2'-F 缺口聚体	外显子 23
WV-	GGCCAAACC	fG*fG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*mU*fU	XXXXXXXXX	2'-F（C； G）； 2'-	外显子

[1814]

1684	UCGGCUUAC CU	C*fG*fG*fC*mU*mU*mA*fC*fC*mU X	XXXXXXXXX X	OMe（U；A）	23
WV-1685	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*f U*mC*mG*mG*mC*fU*fU*fA*mC*mC *fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	2'-F（U；A）；2'-OMe（C；G）	外显子 23
WV-1709	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*f G*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-1710	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG* mA*fU*mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC* fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-1711	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*m U*fG*fG*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU X	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-1712	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA *mU*fG*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*f U	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-1713	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*f A*fU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC* mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-1714	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*m	XXXXXXXXX		外显子

[1815]

1715	AUGGCAUUU CU	A*mU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC* mU	XXXXXXXXX X		51
WV-1716	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA* fU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X		外显子51
WV-1093	GGCCAAACC TCGGCTTAC CT	G*G*C*C*A*A*A*C*C*T*C*G*G*C*T *T*A*C*C*T	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	外显子23完全PS的立体无规的DNA形式：WV943的类似物	外显子23
WV-1094	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mGmGmCmCmAmAmAmCmCmUmCm GmGmCmUmUmAmCmCmU	OOOOOOOOO OOOOOOOOO O	WV943的完全PO形式	外显子23
WV-1095	GGCCAAACC TCGGCTTAC CT	G*RG*RC*RC*RA*RA*RA*RC*RC*RC*RT *RC*RG*RG*RC*RT*RT*RA*RC*RC* RT	RRRRRRRRR RRRRRRRRR R	外显子23的完全Rp DNA形式：23WV943的类似物	外显子23
WV-1096	GGCCAAACC TCGGCTTAC CT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SA*SC*SC*SC*ST* SC*SG*SG*SC*ST*ST*ST*SA*SC*SC*ST	SSSSSSSSSS SSSSSSSS	外显子23的完全Sp DNA形式：23WV943的类似物	外显子23
WV-1097	GGCCAAACC UCGGCTTAC CT	G*SG*SC*SC*SC*SA*SmAmAmCmCmUm CmGmGmCT*ST*SA*SC*SC*ST	SSSSSOOOOO OOOOSSSSS	外显子23的立体纯的DNA/2'OMe嵌合形式：943的类似物	外显子23
WV-1098	GGCCAAACC TCGGCTTAC CU	mGmGmCmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC* SG*SmGC*ST*ST*SmAmCmCmU	OOOOSSSOSS SSOSSSOOO	外显子23的立体纯的DNA/2'OMe嵌合形式：943的类似物	外显子23

[1816]

WV-1099	GGCCAAACCUCGGCTUACCU	G*SmGC*SmCA*SmAA*SmCC*SmUC*SmGG*SmCT*SmUA*SmCC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1100	GGCCAAACCTCGGCUTACCU	mGG*SmCC*SmAA*SmAC*SmCT*SmCG*SmGC*SmUT*SmAC*SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOSOSO	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1101	GGCCAAACCTCGGCTUACCU	G*SG*SmCmCA*SA*SmAmCC*ST*SC*SmGmGC*ST*SmUmAC*SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSOOSS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1102	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	G*SG*SC*SmCmAmAA*SC*SmCmUmCG*SG*SmCmUmUA*SC*SC*SmU	SSSOOOSSOOOSSOOOOSSS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1103	GGCCAAACCTCGGCUTACCU	G*SG*SC*SC*SmAmAmAmCC*ST*SC*SmGmGmCmUT*SA*SC*SC*SmU	SSSSOOOOOSSSOOOSSSS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1104	GGCCAAACCTCGGCTUACCU	G*SG*SC*SmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SmGG*SC*ST*SmUA*SC*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSOSSS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1105	GGCCAAACCUCGGCTTACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SC*SC*SmUmCmGmGmCT*ST*SA*SC*SC*SmU	OOOOSSSSSSOOOOSSSSSS	外显子 23 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合形式：943 的类似物 23
WV-1121	GGCCAAACCUCGGCTTACCT	G*G*C*C*A*mAmAmCmCmUmCmGmGmCT*T*A*C*C*T	XXXXXOOOOOOOOXXXXX	外显子 23 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1097 23

[1817]

				的类似物	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1098 的类似物
WV-1122	GGCCAAACC TCGGCTTAC CU	mGmGmCmCA*A*A*mCC*T*C*G*mG C*T*T*mAmCmCmU	OOOOXXXOX XXXOXXXOO O		
WV-1123	GGCCAAACC UCGGCTUAC CU	G*mGC*mCA*mAA*mCC*mUC*mGG* mCT*mUA*mCC*mU	XOXOXOXOX OXOXOXOXO X	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1099 的类似物	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1100 的类似物
WV-1124	GGCCAAACC TCGGCUTAC CU	mGG*mCC*mAA*mAC*mCT*mCG*mG C*mUT*mAC*mCmU	OXOXOXOXO XOXOXOXOX O	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1101 的类似物	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1102 的类似物
WV-1125	GGCCAAACC TCGGCTUAC CU	G*G*mCmCA*A*mAmCmCT*C*mGmG C*T*mUmAC*C*mU	XXOOXXOOO XXOOXXOOX X	外显子 23 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1103 的类似物	
WV-1126	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	G*G*C*mCmAmAA*C*mCmUmCG*G* mCmUmUA*C*C*mU	XXXOOOXXO OOXXOOOXX X		
WV-1127	GGCCAAACC TCGGCUTAC CU	G*G*C*C*mAmAmAmCC*T*C*mGmG mCmUT*A*C*C*mU	XXXXOOOOX XXOOOOXXX X		

[1818]

WV-1128	GGCCAAACC TCGGCTUAC CU	G*G*C*mCA*A*A*mCC*T*C*mGG*C *T*mUA*C*C*mU	XXXOXXXOX XXOXXXOXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌 23 合形式： WV1104 的类似物
WV-1129	GGCCAAACC UCGGCTTAC CU	mGmGmCmCA*A*A*C*C*mUmCmGm GmCT*T*A*C*C*mU	OOOOXXXXX OOOOOXXXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌 23 合形式： WV1105 的类似物
WV-1130	GGCCAAACC UCGGCUTAC CU	G*G*mCmCmAmAmAmCmCmUC*mG mGC*mUT*A*C*C*mU	XXOOOOOOO OXOOXOXXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌 23 合形式： WV1106 的类似物
WV-1141	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mC*mA*mAmAmCmCmU mCmGmGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXOOOO OOOOOXXXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1097 的类似物
WV-1142	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mGmGmCmCmA*mA*mA*mCmC*mU* mC*mG*mGmC*mU*mU*mAmCmCmU	OOOOXXXOX XXXOXXXOO O	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1098 的类似物
WV-1143	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mGmC*mCmA*mAmA*mCmC*mU mC*mGmG*mCmU*mUmA*mCmC*mU	XOXOXOXOX OXOXOXOXO X	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1099

[1819]

WV-1144	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mGmG*mCmC*mAmA*mAmC*mCmU* mCmG*mGmC*mUmU*mAmC*mCmU O	OXOXOXOXO XOXOXOXOX	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1100 的类似物
WV-1145	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mCmCmCmA*mA*mAmCmCmCmU* mC*mGmGmC*mU*mUmAmC*mC*mU X	XXOOXXOOO XXOOXXOOX	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1101 的类似物
WV-1146	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mCmCmAmAmA*mC*mCmU mCmG*mG*mCmCmUmUmA*mC*mC*mU X	XXXOOOXXO OOXXOOOXX	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1102 的类似物
WV-1147	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mC*mC*mAmAmAmCmC*mU *mC*mGmGmCmCmUmU*mA*mC*mC*m U	XXXXOOOOX XXOOOOXXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1103 的类似物
WV-1148	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mG*mG*mC*mCmCmA*mA*mA*mCmC* mU*mC*mGmG*mC*mC*mU*mUmA*mC* mC*mU	XXXOXXXOX XXOXXXOXX X	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1104 的类似物
WV-1149	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	mGmGmCmCmCmA*mA*mA*mC*mC*mU mCmGmGmCmCmU*mU*mA*mC*mC*mU X	OOOOXXXXX OOOOOXXXX	外显子 23 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS23 嵌合形式：WV1105

[1820]

WV-1150	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	mG*mG*mCmCmCmAmAmAmCmCmUmC*mGmGmC*mUmU*mA*mC*mC*mC*mU	XXOOOOOOOXOOXOXXXX	外显子23的立体无规的2'OMe PO/PS嵌合形式：WV1106的类似物	外显子23的类似物
WV-2733	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	L001*mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe完全PS	外显子23
WV-2734	GGCCAAACCUCGGCUUACCUGAAAU	L001*mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU*mG*mA*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全OMe完全PS	外显子23
WV-1106	GGCCAAACCUCGGCUTACCU	G*SG*SmCmCmAmAmAmCmCmUC*SmGmGC*SmUT*SA*SC*SC*SmU	SSOOOOOOOOSOOSOSSSS	外显子23的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：943的类似物	外显子23的类似物
WV-1107	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	外显子51完全PS的立体无规的DNA51形式：WV942的类似物	外显子51的类似物
WV-1108	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO	WV942的完全PO形式	外显子51的类似物
WV-1109	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA*RT*RT*RT*RC*RT	RRRRRRRRRRRRRRRRRRRR	外显子51的完全Rp DNA形式：51WV942的类似物	外显子51的类似物

[1821]

WV-1110	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSSSSS	外显子51的完全Rp DNA形式：51 WV942的类似物
WV-1111	TCAAGGAAGAUGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSOOOOOOOOSSSSSS	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1112	UCAAGGAAGATGGCATUUCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmUmUmCmU	OOOOSSSSOSSSSOSSOOO	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1113	TCAAGGAAGATGGCAUTUCU	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*SmUC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOS	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1114	UCAAGGAAGAUGGCATUTCU	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT*SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOSO	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1115	TCAAGGAAGATGGCAUUTCU	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSOOSS	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1116	TCAAGGAAGAUGGCAUTTCU	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST*SC*SmU	SSSOOOSSSOOOSSOOOSSS	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物
WV-1117	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*SmU	SSSSOOOOOSSSOOOOSSSS	外显子51的立体纯的DNA/2'OMe嵌合51形式：942的类似物

[1822]

WV-1118	TCAAGGAAGATGGCAUTTCU	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSOSSS	外显子 51 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合51形式：942 的类似物
WV-1119	UCAAGGAAGAUGGCATTTCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*SmU	OOOOSSSSSOOOOSSSSS	外显子 51 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合51形式：942 的类似物
WV-1120	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU	SSOOOOOOOOSOOSOSSSS	外显子 51 的立体纯外显子的 DNA/2'OMe 嵌合51形式：942 的类似物
WV-1131	TCAAGGAAGAUGGCATTTCT	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T	XXXXXOOOOOOOOXXXX	外显子 51 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌51合形式： WV1111的类似物
WV-1132	UCAAGGAAGATGGCATUUCU	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU	OOOOXXXOXXXXXOOO	外显子 51 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌51合形式： WV1112的类似物
WV-1133	TCAAGGAAGATGGCAUTUCU	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXOXO	外显子 51 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌51合形式： WV1113的类似物
WV-1134	UCAAGGAAGAUGGCATUTCU	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOXOO	外显子 51 的立体无外显子规的 DNA/2'OMe 嵌51合形式： WV1114

[1823]

				的类似物
WV-1135	TCAAGGAAGATGGCAUUTCU	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU	XXOOXXOOXXXOOXXOOXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1115 的类似物
WV-1136	TCAAGGAAGAUGGCAUTTCU	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU	XXXOOOXXOOOXXXOXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1116 的类似物
WV-1137	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU	XXXXOOOOXXXOOOXXXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1117 的类似物
WV-1138	TCAAGGAAGATGGCAUTTCU	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU	XXXOXXXOXXXOXXXOXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1118 的类似物
WV-1139	UCAAGGAAGAUGGCATTTCU	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU	OOOOXXXXXOOOOXXXXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1119 的类似物
WV-1140	TCAAGGAAGATGGCATTTCU	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU	XXOOOOOOOOXOOXOXXX	外显子 51 的立体无规的 DNA/2'OMe 嵌合形式： WV1120

[1824]

WV-1151	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmA mUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOOOO OOOOOXXXX X	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1111 的类似物
WV-1152	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mAmG*mA* mU*mG*mGmC*mA*mU*mUmUmCmU	OOOOXXXOX XXXOXXXOO O	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1112 的类似物
WV-1153	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mCmA*mAmG*mGmA*mAmG*mA mU*mGmG*mCmA*mUmU*mUmC*mU	XOXOXOXOX OXOXOXOXO X	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1113 的类似物
WV-1154	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mUmC*mAmA*mGmG*mAmA*mGmA* mUmG*mGmC*mAmU*mUmU*mCmU	OXOXOXOXO XOXOXOXOX O	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1114 的类似物
WV-1155	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mAmAmAmG*mG*mAmAmG*mA *mU*mGmGmC*mA*mUmUmU*mC*m U	XXOOXXOOX XXOOXXOOX X	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1115 的类似物
WV-1156	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mAmGmGmA*mA*mGmA mUmG*mG*mCmAmUmU*mU*mC*mU	XXXOOOXXO OOXXOOOXX X	外显子 51 的立体无外显子规的 2'OMe PO/PS51 嵌合形式：WV1116 的类似物

[1825]

WV-1157	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmG*mA*mU*mGmGmCmAmU*mU*mU*mC*mU	XXXXOOOOXXXXOOOXXX	外显子51的立体无规的2'OMe PO/PS51嵌合形式：WV1117的类似物
WV-1158	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmG*mG*mA*mAmG*mA*mU*mGmG*mC*mA*mUmU*mU*mC*mU	XXXOXXXOXXXXOXXXOX	外显子51的立体无规的2'OMe PO/PS51嵌合形式：WV1118的类似物
WV-1159	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	OOOOXXXXXOOOOXXXX	外显子51的立体无规的2'OMe PO/PS51嵌合形式：WV1119的类似物
WV-1160	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmU*mGmGmC*mAmU*mU*mU*mC*mU	XXOOOOOOOOXOOXOXXX	外显子51的立体无规的2'OMe PO/PS51嵌合形式：WV1120的类似物
WV-1687	AGAAAUGCCAUCUUCCUUGA	rArGrArArArUrGrCrCrArUrCrUrUrCrCr UrUrGrA	OOOOOOOOOOOOOOOO	RNA 51
WV-2363	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*R mC*RmA*RmU*RmU*RmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRRRRRRSS	外显子51：2S-15R-2S 51
WV-	UCAAGGAAG	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*RmG*RmA	SSSSRRRRR	外显子51：4S-11R-

[1826]

2364	AUGGCAUUU CU	*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*R mC*RmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU	RRRRRSSSS	4S	51
WV-2365	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA* RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*Rm C*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRRRR RRRRSSSSS	外显子 51：5S-9R-5S	外显子 51
WV-2366	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAm UmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU	SOOOOOOOO OOOOOOOOO S	外显子 51：1S-17PO-1S	外显子 51
WV-2367	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmA mUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU	SSOOOOOOO OOOOOOOOS S	外显子 51：2S-15PO-2S	外显子 51
WV-2368	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGm AmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*S mU	SSSOOOOOO OOOOOOOSS S	外显子 51：3S-13PO-3S	外显子 51
WV-2369	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAm GmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmU*S mC*SmU	SSSSOOOOOO OOOOOSSSS	外显子 51：4S-11PO-4S	外显子 51
WV-2370	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmA mGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*Sm U*SmC*SmU	SSSSSOOOOO OOOOSSSSS	外显子 51：5S-9PO-5S	外显子 51
WV-2381	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmU mGmGmCmAmUmUmUmC*mU	XOOOOOOOO OOOOOOOOO X	外显子 51：1PS-17PO-1PS 立体无规	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmU	XXOOOOOOO	外显子 51：2PS-	外显子

[1827]

2382	AUGGCAUUUCU	mGmGmCmCmAmUmUmU*mC*mU	OOOOOOOOX	15PO-2PS 立体无规	51
WV-2383	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmCmAmUmU*mU*mC*mU	XXXOOOOOO	外显子 51：3PS-13PO-3PS 立体无规	51
WV-2384	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmCmAmU*mU*mU*mC*mU	XXXXOOOOO	外显子 51：4PS-11PO-4PS 立体无规	51
WV-2385	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOOOO	外显子 51：5PS-9PO-5PS 立体无规	51
WV-2432	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmGmAmUmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOO	6F-8OMe-6F 6PS-7PO-6PS	51
WV-2433	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXOOOO	5F-10OMe-5F 5PS-9PO-5PS	51
WV-2434	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXOOOOO	4F-12OMe-4F 4PS-11PO-4PS	51
WV-2435	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*fU*fU*fC*fU	XXXOOOOOO	3F-14OMe-3F 3PS-13PO-3PS	51
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUm	XXOOOOOOO	2F-16OMe-2F 2PS-	外显子

[1828]

2436	AUGGCAUUUCU	GmGmCmAmUmUmU*fC*fU	OOOOOOOOX	15PO-2PS	51
WV-2437	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUm GmGmCmAmUmUmUmC*fU	XOOOOOOOO OOOOOOOOX	1F-18OMe-1F 1PS- 17PO-1PS	外显子 51
WV-2438	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG mAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSSOOOO OOOSSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp- 7PO-6Sp	外显子 51
WV-2439	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmGmAmAmGm AmUmGmGmCmA*SfU*SfU*SfU*SfC* SfU	SSSSSOOOOO OOOOSSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp- 9PO-5Sp	外显子 51
WV-2440	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmGmGmAmAmGmA mUmGmGmCmAmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSOOOOOO OOOOOSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp- 11PO-4Sp	外显子 51
WV-2441	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SmAmGmGmAmAmGmA mUmGmGmCmAmUmU*SfU*SfC*SfU	SSSOOOOOO OOOOOOOSS	3F-14OMe-3F 3Sp- 13PO-3Sp	外显子 51
WV-2442	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SmAmAmGmGmAmAmGmAm UmGmGmCmAmUmUmU*SfC*SfU	SSOOOOOOO OOOOOOOOS	2F-16OMe-2F 2Sp- 15PO-2Sp	外显子 51
WV-2443	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmU mGmGmCmAmUmUmUmC*SfU	SOOOOOOOO OOOOOOOOO	1F-18OMe-1F 1Sp- 17PO-1Sp	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*	SSSSSSRRRR	6F-8OMe-6F 6Sp-	外显子

[1829]

2444	AUGGCAUUU CU	RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*Sf A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	RRRSSSSSS	7Rp-6Sp	51
WV-2445	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmG*RmA*RmA *RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*R mA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSRRRRR RRRRSSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp-9Rp-5Sp	外显子 51
WV-2446	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*RmG*RmA*Rm A*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC* RmA*RmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSRRRRRR RRRRRSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp-11Rp-4Sp	外显子 51
WV-2447	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SmA*RmG*RmG*RmA*R mA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC *RmA*RmU*RmU*SfU*SfC*SfU	SSSRRRRRRR CRRRRRSSS	3F-14OMe-3F 3Sp-13Rp-3Sp	外显子 51
WV-2448	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA* RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*Rm C*RmA*RmU*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRR RRRRRRRSS	2F-16OMe-2F2Sp-15Rp-2Sp	外显子 51
WV-2449	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA* RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*Rm C*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SfU	SRRRRRRRRR RRRRRRRRS	1F-18OMe-1F1Sp-17Rp-1Sp	外显子 51
WV-2526	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*R mG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*S fU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSRRR RSSSSSSSS	7F-6OMe-7F7Sp-5Rp-7Sp	外显子 51
WV-2527	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mG*RmA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSRRR SSSSSSSSS	8F-4OMe-8F8Sp-3Rp-8Sp	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sf	SSSSSSSSSRS	9F-2OMe-9F9Sp-	外显子

[1830]

2528	AUGGCAUUU CU	G*SmA*RmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU* SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSS	1Rp-9Sp	51
WV-2529	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfAmG mAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSSOOO OOSSSSSSS	7F-6OMe-7F7Sp-5PO-7Sp	外显子51
WV-2530	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOO SSSSSSSS	8F-4OMe-8F8Sp-3PO-8Sp	外显子51
WV-2531	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sf G*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOS SSSSSSSS	9F-2OMe-9F9Sp-1PO-9Sp	外显子51
WV-2532	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*mA*m G*mA*mU*mG*mG*fC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSXXXX XXXSSSSSS	6F-8OMe-6F6Sp-7PS-6Sp	外显子51
WV-2533	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*Rm C*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRR RRRSSSSSS	All-OMe6Sp-7Rp-6Sp	外显子51
WV-2534	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*Sm C*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSRRRR RSSSSSSS	All-OMe7Sp-5Rp-7Sp	外显子51
WV-2535	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmA*SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*Sm C*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRR SSSSSSSS	All-OMe8Sp-3Rp-8Sp	外显子51
WV-	UCAAGGAAG	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*	SSSSSSSSSRS	全 OMe 9Sp-1Rp-	外显子

[1831]

2536	AUGGCAUUU CU	SmA*SmG*SmA*RmU*SmG*SmG*SmC *SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSS	9Sp	51
WV-2537	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*SmA*S mU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSXXXX XXXSSSSSS	全 OMe 6Sp-7PS-6Sp	51
WV-2538	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*m A*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU* mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XX	具有 C6 氨基接头的 Drisapersen	外显子 51
WV-2578	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod013L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和月桂酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2579	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod014L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和肉豆蔻酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2580	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod005L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和棕榈酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2581	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod015L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和硬脂酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2582	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod016L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和油酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	Mod017L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG	OXXXXXXXX	具有 C6 和亚油酸的	外显子

[1832]

2583	AUGGCAUUU CU	*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXX	Drisapersen	51
WV-2584	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod018L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和 α-亚麻酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2585	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod019L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和 γ-亚麻酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2586	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod006L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和 DHA 的 Drisapersen	外显子 51
WV-2587	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod020L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 和喇叭藻酸的 Drisapersen	外显子 51
WV-2588	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod021*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA *mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*m U*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XX	具有 C6 和二亚油基的 Drisapersen	外显子 51
WV-2660	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mAmAmGm AmUmGmGmC*mA*mU*mU*mU*mC* mU	XXXXXXOOO OOOOXXXXX X	全 OMe 6PS-7PO-6PS	外显子 51
WV-2661	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mAmG mAmUmGmG*mC*mA*mU*mU*mU*m C*mU	XXXXXXXOO OOOXXXXXX X	全 OMe 7PS-5PO-7PS	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG	XXXXXXXXO	全 OMe 8PS-3PO-	外显子

[1833]

2662	AUGGCAUUU CU	mAmUmG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU	OOXXXXXXX X	8PS		51
WV-2663	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG *mAmU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU *mC*mU	XXXXXXXXX OXXXXXXXX X	全 OMe 9PS-1PO- 9PS		外显子 51
WV-2664	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA mAmGmAmUmGmGmC*SmA*SmU*Sm U*SmU*SmC*SmU	SSSSSSOOOO OOOSSSSSS	全 OMe 6Sp-7PO- 6Sp		外显子 51
WV-2665	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmAmGmAmUmGmG*SmC*SmA*SmU *SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSOOO OOSSSSSSS	全 OMe 7Sp-5PO- 7Sp		外显子 51
WV-2666	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmA*SmGmAmUmG*SmG*SmC*SmA* SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOO SSSSSSSS	全 OMe 8Sp-3PO- 8Sp		外显子 51
WV-2667	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA* SmA*SmG*SmAmU*SmG*SmG*SmC*S mA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOS SSSSSSSS	全 OMe 9Sp-1PO- 9Sp		外显子 51
WV-2668	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mAmGmAmU mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOO OOOXXXXXX X	7F-6OMe-7F 7PS- 5PO-7PS		外显子 51
WV-2669	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmU mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OOXXXXXXX X	8F-4OMe-8F 8PS- 3PO-8PS		外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU*	XXXXXXXXX	9F-2OMe-9F9PS-		外显子

[1834]

2670	AUGGCAUUU CU	fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXX X	lPO-9PS	51
WV-2737	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG mA*RmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSOOOR OOOSSSSSS		DMD
WV-2738	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG *RmA*RmU*RmGmGmC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSSSOORR ROOSSSSSS		外显子 51
WV-2739	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA*R mG*RmA*RmU*RmG*RmGmC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSORRR RROSSSSSS		外显子 51
WV-2740	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA* RmGmAmUmG*RmG*RmC*SfA*SfU*S fU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRROO ORRSSSSSS		外显子 51
WV-2741	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA mGmAmUmGmG*RmC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSROOO OORSSSSSS		外显子 51
WV-2742	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA* SmGmAmUmG*SmG*SmC*SfA*SfU*Sf U*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOO SSSSSSSSS		外显子 51
WV-2743	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmAm GmAmUmGmG*SmC*SfA*SfU*SfU*Sf U*SfC*SfU	SSSSSSSOOO OOSSSSSSS		外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*	SSSSSSSSSSS		外显子

[1835]

2744	AUGGCAUUU CU	SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA* SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSS		51 外显子
WV-2745	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG mAfU*SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSOOOO SOSSSSSSS		51 外显子
WV-2746	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA* RmG*RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA* SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRS RSSSSSSS		51 外显子
WV-2747	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfAfAmG mAfU*SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSOOOO SOSSSSSSS		51 外显子
WV-2748	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*RfA* RmG*RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA* SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRS RSSSSSSS		51 外显子
WV-2749	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAm GmAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSOOO OOSSSSSSS		51 外显子
WV-2750	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*R mG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*S fU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSRRRR RSSSSSSS		51 外显子
WV-2791	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SmA*Rm A*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC* SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRR RRRSSSSSS		51 外显子
WV-	UCAAGGAAG	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*Sm	SSSSSSSRRRR		外显子

[1836]

2792	AUGGCAUUU CU	A*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*S fA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	RSSSSSSS		51
WV-2793	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA *SmG*RmA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA* SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRR SSSSSSSS		外显子 51
WV-2794	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA *SfG*SmA*RmU*SfG*SfG*SfC*SfA*Sf U*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRS SSSSSSSS		外显子 51
WV-2795	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA *SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*Sf U*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOO SSSSSSSS		外显子 51
WV-2796	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA *SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU* SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOS SSSSSSSS		外显子 51
WV-2797	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*m U*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	基于 WV-2526 的无规聚体	DMD
WV-2798	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*m U*mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	基于 WV-2527 的无规聚体	DMD
WV-2799	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU *fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	基于 WV-2528 的无规聚体	DMD
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*	XXXXXXXXX	基于 WV-2750 的无	DMD

[1837]

2800	AUGGCAUUU CU	mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX X	规聚体	
WV-2801	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*m A*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*mU*mC *mU	XXXXXXXXX X	基于 WV-的无规聚体 2791	DMD
WV-2802	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*m A*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*mU*mC* mU	XXXXXXXXX X	基于 WV-2792 的无规聚体	DMD
WV-2803	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA *mU*mG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*m U	XXXXXXXXX X	基于 WV-2793 的无规聚体	DMD
WV-2804	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA* mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX X	基于 WV-2794 的无规聚体	DMD
WV-2805	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmA mUmG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXO OOXXXXXXX X	基于 WV-2795 的无规聚体	DMD
WV-2806	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX OXXXXXXXX X	基于 WV-2796 的无规聚体	DMD
WV-2807	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod024L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG *mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX XX	全 OMe 完全 PS外显子 TriGlcNAc 缀合的51 WV942 C6 PS	
WV-	UCAAGGAAG	Mod026L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXX	全 OMe 完全 PS 三外显子	

[1838]

2808	AUGGCAUUU CU	*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m A*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXX XX	α 甘露糖缀合的51 WV942 C6 PS	
WV-2812	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA* BrdU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX X	中心中基于 WV-1714 的 BrdU	DMD 外显子 51
WV-2813	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*Brd U*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX X	中心中基于 WV-2528 和 WV-2799 的无规聚体 BrdU	DMD 外显子 51
WV-2814	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG *mA*BrdU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXXXX X	中心中基于 WV-942 的 BrdU	DMD 外显子 51
WV-3017	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGmABrdUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOO SSSSSSSS	基于 WV-2530，中心中的 BrdU	外显子 51
WV-3018	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmABrd UmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OOXXXXXXX X	基于 WV-2530，无规聚体，中心中的 BrdU	外显子 51
WV-3019	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG mABrdUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSOOOO OOOSSSSSS	基于 WV-2438，中心中的 BrdU	外显子 51
WV-3020	UCAAGGAAG ATGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmABrd UmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXOOO OOOOXXXXX X	基于 WV-2438，无规聚体，中心中的 BrdU	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA	XSSSSSSOOO	基于 WV-2438；C6	DMD

[1839]

3022	AUGGCAUUU CU	mAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	OOOOSSSSSS	PS；在支持物上； 用于缀合	
WV- 3023	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOO OOOOOSSSSS S	基于 WV-2438；与 硬脂酸 C6 PS 缀合	DMD
WV- 3024	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOO OOOOOSSSSS S	基于 WV-2438；与 DHA C6 PS 缀合	DMD
WV- 3025	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*S fA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU* SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOO OSSSSSSSS	基于 WV-2530；C6 PS；在支持物上； 用于缀合	DMD
WV- 3026	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSSO OOSSSSSSSS	基于 WV-2530；与 硬脂酸 C6 PS 缀合	DMD
WV- 3027	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSSO OOSSSSSSSS	基于 WV-2530；与 DHA C6 PS 缀合	DMD
WV- 3028	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGmAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*Sf U*SfC*SfU	SSSSSSSSOOO OSSSSSSS	基于 WV-2529，将 第 8 个和第 9 个 nt 之间的 PO 转换为 PS	DMD
WV- 3029	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG *mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*f C*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	基于 WV-1714；立 体无规；C6 PS；在 支持物上	DMD

[1840]

WV-3030	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXX	基于 WV-1714；立体无规；与硬脂酸 C6 PS 缀合	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	OXXXXXXXXXXXX	基于 WV-1714；立体无规；与 DHA C6 PS 缀合	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	OXXXXXXXXXXXX	基于 WV-1714；立体无规；与喇吲㗁酸 C6 PS 缀合	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	OXXXXXXXXXXXX	基于 WV-1714；立体无规；与 γ-亚麻酸 C6 PS 缀合	DMD
WV-3034	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXOOOXXXXXXX	基于 WV-2530；立体无规；C6 PS；在支持物上	DMD
WV-3035	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXOOOXXXXXX	基于 WV-2530；立体无规；与硬脂酸 C6 PS 缀合	DMD
WV-3036	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXOOOXXXXXX	基于 WV-2530；立体无规；与 DHA C6 PS 缀合	DMD
WV-3037	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXOOOXXXXXX	基于 WV-2530；立体无规；与喇吲㗁酸 C6 PS 缀合	DMD

[1841]

WV-3038	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XOXXXXXXXXXOOOXXXXXXX	基于 WV-2530；立体无规；与 γ-亚麻酸 C6 PS 缀合	DMD
WV-3039	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmA*mUmGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOXOOOXXXXXX	WV-2737 的无规聚体；基于 WV-显子 51 2438；在核心中具有 Rp/PO	DMD 外
WV-3040	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmG*mA*mU*mGmGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOXXXOOXXXXXX	WV-2738 的无规聚体；基于 WV-显子 51 2438；在核心中具有 Rp/PO	DMD 外
WV-3041	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmA*mG*mA*mU*mG*mGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOXXXXXOXXXXXX	WV-2739 的无规聚体；基于 WV-显子 51 2438；在核心中具有 Rp/PO	DMD 外
WV-3042	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOOXXXXXXX	WV-2740 的无规聚体；基于 WV-显子 51 2438；在核心中具有 Rp/PO	DMD 外
WV-3043	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOXXXXXXX	WV-2741 的无规聚体；基于 WV-显子 51 2438；在核心中具有 Rp/PO	DMD 外
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAm	XXXXXXXXO	WV-2742 的无规聚	DMD 外

[1842]

3044	AUGGCAUUU CU	UmG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXX X	体；基于WV-显子51 2438；在核心中具有Sp/PO
WV-3045	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmU mGmG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOO OOOXXXXXX X	WV-2743的无规聚DMD外体；基于WV-显子51 2438；在核心中具有Sp/PO
WV-3046	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAfU* mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOO OXOXXXXXX X	WV-2745的无规聚DMD外体；基于WV-显子51 2444；在核心中具有Sp/PO；在核心中具有另外的fU fC
WV-3047	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA* fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	WV-2746的无规聚DMD外体；基于WV-显子51 2444；在核心中具有Sp/Rp；在核心中具有另外的fU fC
WV-3048	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fAfAmGmAfU* mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOO OXOXXXXXX X	WV-2747的无规聚DMD外体；基于WV-显子51 2444；在核心中的Sp/PO；在左翼区上具有mGmG，在核心中具有另外的fA fA fU fC

[1843]

WV-3049	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA* fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	WV-2748 的无规聚体；基于 WV-2444；在核心中的 Sp/Rp；在左翼区上具有 mGmG，在核心中具有另外的 fA fA fU fC	DMD 外显子 51
WV-3050	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA* fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	WV-2745/2746 的无规聚体的全 PS 形式；基于 WV-2444；在核心中具有另外的 fU fC	DMD 外显子 51
WV-3051	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA* fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	WV-2747/2748 的无规聚体的全 PS 形式；基于 WV-2444；在核心中的 Sp/PO；在左翼区上具有 mGmG，在核心中具有另外的 fA fA fU fC	DMD 外显子 51
WV-3052	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAm UmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OOXXXXXXX X	基于 WV-2530；用 2'Ome G 替换所有 2'F G	DMD 外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mGmA	XXXXXXXXO	基于 WV-2107；在	DMD 外

[1844]

3053	AUGGCAUUU CU	fUmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXX X	5'上的四个 2'-F；在 3'上的七个 2'-F；在中心中的 2'F U	显子 51
WV-3054	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA* mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	全 PS；基于 WV-2530/2529 ；用 2'Ome G 替换所有 2'F G	DMD 外显子 51
WV-3055	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*m A*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	全 PS；基于 WV-2107；在 5'上的四个 2'-F；在 3'上的七个 2'-F；在中心中的 2'F U	DMD 外显子 51
WV-3056	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fAfAmGmA*fU* mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOO XXOXXXXXX X	基于 WV-2747；在 A 和 U 之间的中心中具有另外的 PS	DMD 外显子 51
WV-3057	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA* fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	全 PS 形式；基于 WV-2747；在 A 和 U 之间的中心中具有另外的 PS	DMD 外显子 51
WV-3058	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*f U*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX XXXXXXXXX X	基于 WV-1716；其中所有 mC 转换为 fC	DMD 外显子 51
WV-3059	UCAAGGAAG AUGGCAUUU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAm UmGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OOOXXXXXX	基于 WV-2529 的无规聚体；其中所有	DMD 外显子 51

[1845]

	CU		X	G 为 mG；在 A 和 G 之间具有另外的 PS	
WV-3060	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAfU *mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OXOXXXXXX	无规聚体；在核心中的 Sp/PO；在左翼区上具有 mGmG，在核心中具有另外的 fA fA fU fC	DMD 外显子 51
WV-3061	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mGmA fU*mGmG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXO OXOXXXXXX X	基于 WV-2107；在 5'上的四个 2'-F；在 3'上的七个 2'-F；在中心中的 2'F U	DMD 外显子 51
WV-3070	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmG mAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	SSSSSSOOOO DOOSSSSSS	基于 WV-2438，在外显子核苷酸 11 后具有 51 PS2	外显子 51
WV-3071	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA:mG mA:mUmG:mGmC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSODOD ODOSSSSSS	基于 WV-2438，在外显子核苷酸 8、10、1251 后具有 PS2	外显子
WV-3072	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmG :mAmU:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSDODO DODSSSSSS	基于 WV-2438，在外显子核苷酸 7、9、11、51 13 后具有 PS2	外显子
WV-3073	UCAAGGAAG AUGGCAUUU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmG mAmU:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*	SSSSSSDOOO DODSSSSSS	基于 WV-2438，在外显子核苷酸 7、10、1351	外显子

[1846]

	CU	SfC*SfU		后具有 PS2	
WV-3074	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSSSSSS	基于 WV-2438，在核苷酸 11 后具有 51 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 fG-PS2	外显子
WV-3075	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSSSSSS	基于 WV-2438，在核苷酸 11 后具有 51 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 mG-PS2	外显子
WV-3076	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOODOSSSSSSS	基于 WV-2749，在核苷酸 11 后具有 51 PS2	外显子
WV-3077	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSSSSS	基于 WV-2749，在核苷酸 11 后具有 51 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 fG-PS2	外显子
WV-3078	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSSSSS	基于 WV-2749，在核苷酸 11 后具有 51 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 mG-PS2	外显子

[1847]

WV-3079	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOD SSSSSSSS	基于 WV-2530，在核苷酸 11 后具有 PS2 51 外显子
WV-3080	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA:mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDDD SSSSSSSS	基于 WV-2530，在核苷酸 9、10、11 后具有 PS2 51 外显子
WV-3081	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDOD SSSSSSSS	基于 WV-2530，在核苷酸 9、11 后具有 PS2 51 外显子
WV-3082	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOO DSSSSSSSS	基于 WV-2530，在核苷酸 11 后具有 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 fG-PS2 51 外显子
WV-3083	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOO DSSSSSSSS	基于 WV-2530，在核苷酸 11 后具有 PS2；在 5'翼区上的两个 SfG *转换为 mG-PS2 51 外显子
WV-3084	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 PO 和硬脂酸的 WV942 51 外显子
WV-3085	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod019L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXXXX	具有 C6 PO 和 γ-亚麻酸的 WV942 51 外显子

[1848]

	CU	*mU*mU*mU*mC*mU	XXX		
WV-3086	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	具有 C6 PO 和喇叭藻酸的 WV942	外显子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	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	具有 C6 PS2 和硬脂酸的 WV942	外显子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	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	具有 C6 PS2 和 γ-亚麻酸的 WV942	外显子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	ODXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	具有 C6 PS2 和喇叭藻酸的 WV942	外显子51
WV-3113	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSSSSS	WV-3074 的变体。WV-3074 中存在无规聚体 PS	外显子51
WV-3114	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSSSSS	WV-3075 的变体。WV-3075 中存在无规聚体 PS	外显子51
WV-3115	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOODOSSSSSSSS	WV-3077 的变体。WV-3077 中存在无规聚体 PS	外显子51
WV-3116	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*	SSSSDDSOOODOSSSSSSSS	WV-3078 的变体。WV-3078 中存在无规聚体 PS	外显子51

[1849]

	CU	SfC*SfU		规聚体 PS	
WV-3117	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SfA*SmG mAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSDDSSOO DSSSSSSSSS	WV-3082 的变体。WV-3082 中存在无规聚体 PS	外显子51
WV-3118	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SfA*Sm GmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*Sf U*SfC*SfU	SSSSDDSSOO DSSSSSSSSS	WV-3083 的变体。WV-3083 中存在无规聚体 PS	外显子51
WV-3120	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sf G*SmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOO SSSSSSSSS	9F-3OMe-8F 9Sp-2PO-8Sp	外显子51
WV-3121	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXX OOXXXXXXX X	9F-3OMe-8F 9PS-2PO-8PS ，WV-3120 的无规聚体形式	外显子51
WV-3152	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfA*SmUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSOSOSO SOSSSSSS	WV-2438 修饰的	DMD
WV-3153	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGfA*SmUfG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOSO SSSSSSSS	WV-2529 修饰的	DMD
WV-3357	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*m A*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU* mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXX XXXXXXXXX XX	具有 C6 PO 接头的 WV942	外显子51
WV-	UCAAGGAAG	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*Sf	OSSSSSSSSSO	具有 C6 PO 接头的	外显子

[1850]

3358	AUGGCAUUU CU	A*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU *SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSS	WV2531	51
WV-3359	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod013L001mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXXXX XXX	具有 C6 胺 PO 接头、月桂酸的 WV942	外显子51
WV-3360	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSS OSSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、月桂酸的 WV2531	外显子51
WV-3361	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSS OSSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、肉豆蔻酸 WV2531	外显子51
WV-3362	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSS OSSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、棕榈酸的 WV2531	外显子51
WV-3363	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSS OSSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、硬脂酸的 WV2531	外显子51
WV-3364	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSS OSSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、喇叭藻酸的 WV2531	外显子51
WV-3365	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG *SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSO SSSSSSSSS	具有 C6 胺 PO 接头、单磺酰胺的 WV2531	外显子51
WV-	UCAAGGAAG	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG	OSSSSSSSSSO	具有 C6 胺 PO 接	外显子

[1851]

3366	AUGGCAUUU CU	*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSS	头、三磺酰胺的 WV2531	51
WV-3463	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfGfA*SmAfG*S mAfU*SmGfGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSOSOSOS OOSSSSSS	修饰 WV-3152，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3464	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfAfG* SmAfU*SmG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOS SSSSSSSS	修饰 WV-3153，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3465	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sf G*SmAfU*SmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOS SSSSSSSS	修饰 WV-2531，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3466	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGmAfU*SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU* SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOS OSSSSSSS	修饰 WV-3028，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3467	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sf G*SmAfU*SmGfG*SfC*SfA*SfU*SfU*S fU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOS OSSSSSSS	修饰 WV-3120，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3468	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*mAmAmGm AfU*SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	SSSSSXOOOO SOSSSSSSS	修饰 WV-3046，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-3469	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA* SmG*SmA*SfU*SmG*SmG*SfC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSSS SSSSSSSS	修饰 WV-3047，中间的 2'f-U 和 Sp	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm	SSSSSSOSOSO	在中间 U 上的 2'F；	DMD

[1852]

3470	AUGGCAUUU CU	GfA*SfUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SOSSSSSS	在 WV-3152 上修饰的	
WV-3471	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfA*SfUmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	SSSSSSOSOSO OOSSSSSS	在中间 U 上的 2'F；在 WV-3152 上修饰的	DMD
WV-3472	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSOSOSS OOSSSSSS	在中间 U 上的 2'F；在 WV-3152 上修饰的	DMD
WV-3473	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*Sf U*SfC*SfU	SSSSSSOSOSS OOSSSSSS	在中间 U 上的 2'F；在 WV-3152 上修饰的	DMD
WV-3506	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	SSSSSSOSOOS OOSSSSSS	在 WV-3472 上修饰的；除了 fA（第 1051 个 nt）和 fU（第 11 个 nt）之间的 PO 接头之外	外显子
WV-3507	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GmAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSOSOOS OOSSSSSS	在 WV-3473 上修饰的；除了 mA（第 51 10 个 nt）和 fU（第 11 个 nt）之间的 PO 接头之外	外显子
WV-3508	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*S fC*SfU	SSSSSSOSOSS OOSOSSSS	在 WV-3472 上修饰的；除了 fA（第 1551 个 nt）和 fU（第 16	外显子

[1853]

WV-3509	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSOSSSS	个 nt）之间的 PO 接头之外 在 WV-3473 上修饰外显子的；除了 fA（第 1551 个 nt）和 fU（第 16 个 nt）之间的 PO 接头之外
WV-3510	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	在 WV-3472 上修饰外显子的；除了在第 15 个 51 nt 上的 mA 之外
WV-3511	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSSSSS	在 WV-3473 上修饰外显子的；除了在第 15 个 51 nt 上的 mA 之外
WV-3512	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	在 WV-3472 上修饰外显子的；除了 fA（第 1051 个 nt）和 fU（第 11 个 nt）之间的 PO 接头；在第 15 个 nt 上的 mA、以及在 mA（第 15 个 nt）和 fU（第 16 个 nt）之间的 PO 之外
WV-3513	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*S	SSSSSSOSOOSOOSOSSSS	在 WV-3472 上修饰外显子的；除了 mA（第 51

[1854]

	CU fC*SfU			10 个 nt）和 fU（第 11 个 nt）之间的 PO 接头；在第 15 个 nt 上的 mA、以及在 mA（第 15 个 nt）和 fU（第 16 个 nt）之间的 PO 之外
WV-3514	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GfAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC *SfU	SSSSSSOSOOS OOSOSSSS	在 WV-3472 上修饰外显子的；除了 fA（第 1051 个 nt）和 fU（第 11 个 nt）之间的 PO 接头；在 fA（第 15 个 nt）和 fU（第 16 个 nt）之间的 PO 之外
WV-3515	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*Sm GmAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSSOSOOS OOSOSSSS	在 WV-3472 上修饰外显子的；除了 mA（第 51 个 nt）和 fU（第 10 个 nt）之间的 11 个 nt）之间的 PO 接头；在 fA（第 15 个 nt）和 fU（第 16 个 nt）之间的 PO 之外
WV-	UCAAGGAAG	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUf	XXXXXXOXO	WV-3152 的无规聚外显子

[1855]

3516	AUGGCAUUUCU	G*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XOXOXXXXX	体形式	51
WV-3517	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod030fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXXOXOXXXXXX	具有PO接头、月桂酸	51
WV-3518	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod031fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXXOXOXXXXXX	具有PO接头、肉豆蔻酸	51
WV-3519	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod032fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXXOXOXXXXXX	具有PO接头、棕榈酸	51
WV-3520	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXXOXOXXXXXX	具有PO接头、硬脂酸	51
WV-3543	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSSS	WV-3473、月桂酸、C6 PO接头	51
WV-3544	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSSS	WV-3473、棕榈酸、C6 PO接头	51
WV-3545	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSSS	WV-3473、硬脂酸、C6 PO接头	51
WV-	UCAAGGAAG	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG	OOSSSSSSOS	WV-3473、喇叭藻	外显子

[1856]

3546	AUGGCAUUUCU	*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSOOSSSSSS	酸、C6 PO 接头	51
WV-3547	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、单磺酰胺、C6 PO 接头	外显子51
WV-3548	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、三磺酰胺、C6 PO 接头	外显子51
WV-3549	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod030fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*Sm AfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU *SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、月桂酸、PO 接头	外显子51
WV-3550	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod032fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*Sm AfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU *SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、棕榈酸、PO 接头	外显子51
WV-3551	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod033fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*Sm AfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU *SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、硬脂酸、PO 接头	外显子51
WV-3552	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*Sf A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOS OSSOOSSSSSSS	WV-3473、喇叭藻酸、C6 PS 接头	外显子51
WV-3553	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod005L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf G*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*Sf A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOS OSSOOSSSSSSS	WV-3473、棕榈酸、C6 PS 接头	外显子51
WV-	UCAAGGAAG	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG	OOSSSSSSSOS	WV-3473、肉豆蔻	外显子

[1857]

3554	AUGGCAUUU CU	*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSOOSSSSSS	酸、C6 PO 接头	51
WV-3555	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod030*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、月桂酸 PS 接头	外显子 51
WV-3556	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod032*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、棕榈酸 PS 接头	外显子 51
WV-3557	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、硬脂酸 PS 接头	外显子 51
WV-3558	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod033*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOX OXOXOXXXX XX	具有 PS 接头、硬脂酸接头	外显子 51
WV-3559	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXO XOXOXOXXX XXX	具有 C6 胺 PO 接头、喇吶八藻酸	外显子 51
WV-3560	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXO XOXOXOXXX XXX	具有 C6 胺 PS 接头、喇吶八藻酸	外显子 51
WV-3753	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*S fU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473、C6 PS 接头	外显子 51
WV-	UCAAGGAAG	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA	OSSSSSSOSOS	WV-3473、C6 PO	外显子

[1858]

3754	AUGGCAUUUCU	*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SOOSSSSSS	接头	51
WV-3812	GCCAACUGGGAGCUGGAGCGCACCAACCAG	rGrCrCrArArCrUrGrGrGrArGrCrUrGrGrArGrCrGrCrArCrCrArArCrCrArG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO	互补 RNA	MSTN
WV-3820	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOXXOXOXXXXXX	WV-3516、C6 PS接头	外显子51
WV-3821	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXOXXOXOXXXXXX	WV-3516、C6 PO接头	外显子51
WV-3855	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAf*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*f C*fU	OXXXXXXXXOXOXOXOXXXXXX	WV-3516、C6 PS接头、硬脂酸	外显子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接头、硬脂酸	外显子51
WV-3975	CCUUCCCCUGAAGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXXOXOOXXXXXXX	阴性对照	NA
WV-3976	CCUUCCCCUGAAGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXXOXOOXXXXXXX	阴性对照	NA

[1859]

WV-3977	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OOXXXXXXXOXXX	阴性对照	NA
WV-3978	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXOXOOXXXXX	阴性对照	NA
WV-3979	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXOXOOXXXX	阴性对照	NA
WV-3980	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*	OOXXXXXXXOXOOXXX	阴性对照	NA
WV-4106	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf*G*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*Sf*A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOSOSSOOSSSSSSS	WV-3473、C6 PS接头、硬脂酸	外显子51
WV-4107	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	Mod015L001*SfU*SfC*SfA*SfA*SfG*Sf*G*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*Sf*A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473、Sp 立体纯 C6 接头、硬脂酸	DMD
WV-4191	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	L001 * SfU * SfC * SfA * SfA * SfG * SfG * SmAfA * SmGmA * SfU * SmGmGfC * SfA * SfU * SfU * SfU * SfC * SfU	SSSSSSSOSOSSOOSSSSSS	WV-3473、C6 和 Sp 立体纯接头	DMD
WV-4231	UCAAGGAAGAUGGCAUUU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf	SSSSSSOSOSSOOSSSSS	基于 WV-3473，3'上的 n-1	DMD

[1860]

	C	U*SfC			
WV-4232	UCAAGGAAGAUGGCAUUU U	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf U	SSSSSSOSOSSOOSSSS	基于 WV-3473，3'上的 n-2	DMD
WV-4233	CAAGGAAGAUGGCAUUUC C	fC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSOSOSSOOSSSSSS	基于 WV-3473，5'上的 n-1	DMD
WV-4610	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	Mod020L001mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-943、C6 接头和 PO、喇叭藻酸	DMD 小鼠外显子 23
WV-4611	GGCCAAACCUCGGCUUACCU	Mod015L001mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	WV-943、C6 接头和 PO、硬脂酸	DMD 小鼠外显子 23
WV-4614	UUCUGUAAGGUUUUUAUGUG	fU*fU*fC*fU*fG*fU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mU*fU*fA*fU*fG*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子 23	DMD
WV-4615	AUUUCUGUAAGGUUUUUAUG	fA*fU*fU*fU*fC*fU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*fU*fU*fA*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子 23	DMD
WV-4616	CCAUUUCUGUAAGGUUUUUA	fC*fC*fA*fU*fU*fU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*fU*fU*fU*fU*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子 23	DMD
WV-4617	AUCCAUUUCUGUAAGGUUUA	fA*fU*fC*fC*fA*fU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*fG*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子 23	DMD

[1861]

	UU		X		
WV-4618	CAUCCAUUUCUGUAAGGUUU	fC*fA*fU*fC*fC*fC*fA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*fA*fG*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4619	CCAUCCAUUUCUGUAAGGUU	fC*fC*fA*fU*fC*fC*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*fA*fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4620	GCCAUCCAUUUCUGUAAGGU	fG*fC*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*fU*fA*fA*fG*fG*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4621	AGCCAUCCAUUUCUGUAAGG	fA*fG*fC*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mU*fG*fU*fA*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4622	CAGCCAUCCAUUUCUGUAAG	fC*fA*fG*fC*fC*fC*fA*mU*mC*mC*mA*mU*mC*fU*fG*fU*fA*fA*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4623	UCAGCCAUCCAUUUCUGUAA	fU*fC*fA*fG*fC*fC*fC*mA*mU*mC*mC*mA*mU*mU*fC*fU*fG*fU*fA*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4624	UUCAGCCAUCCAUUUCUGUA	fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*mU*mU*fU*fC*fU*fG*fU*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4625	CUUCAGCCAUCCAUUUCU	fC*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1862]

	GU		X		
WV-4626	ACUUCAGCCAUCCAUUUCUG	fA*fC*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4627	AACUUCAGCCAUCCAUUUCU	fA*fA*fC*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4628	CAACUUCAGCCAUCCAUUUC	fC*fA*fA*fC*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4629	UCAACUUCAGCCAUCCAUUU	fU*fC*fA*fA*fC*fU*mU*mC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*fC*fC*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4630	AUCAACUUCAGCCAUCCAUU	fA*fU*fC*fA*fA*fC*mU*mU*mC*mA*mG*mC*mC*mA*fU*fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4631	CAUCAACUUCAGCCAUCCAU	fC*fA*fU*fC*fA*fA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*mC*mC*fA*fU*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4632	ACAUCAACUUCAGCCAUCCA	fA*fC*fA*fU*fC*fA*mA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*mC*fC*fA*fU*fC*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4633	AACAUCAACUUCAGCCAU	fA*fA*fC*fA*fU*fC*mA*mA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*fC*fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1863]

	CC		X		
WV-4634	GAAAACAUCAACUUCAGCCA	fG*fA*fA*fA*fA*fC*mA*mU*mC*mA*mA*mC*mU*mU*fC*fA*fG*fC*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4635	CAGGAAAACAUCAACUUCAG	fC*fA*fG*fG*fA*fA*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*fC*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4636	UUUCAGGAAAACAUCAACUU	fU*fU*fU*fC*fC*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mA*mC*mA*mU*fC*fA*fA*fC*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4637	CUCUUUCAGGAAAACAUCAA	fC*fU*fC*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA*mA*mA*fC*fA*fU*fC*fC*fA*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4638	UUCCUCUUUCAGGAAAACAU	fU*fU*fC*fC*fC*fU*fC*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*fA*fA*fA*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4639	GCCAUUCCUCUUUCAGGAAA	fG*fC*fC*fC*fA*fU*fU*mC*mC*mC*mU*mU*mC*mU*mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fA*fA*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4640	GGCCAUUCCUCUUUCAGGAA	fG*fG*fC*fC*fC*fA*fU*mU*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	
WV-4641	AGGCCAUUCCUCUUUCAG	fA*fG*fG*fC*fC*fC*fA*mU*mU*mU*mC*mC*mC*mU*mU*mU*fU*fC*fC*fA*fG*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子DMD	

[1864]

	GA		X		
WV-4642	CAGGCCAUUCCUCUUUCAGG	fC*fA*fG*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*mC*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4643	GCAGGCCAUUCCUCUUUCAG	fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*mC*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4644	GGCAGGCCAUUCCUCUUUCA	fG*fG*fC*fA*fG*fG*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*fC*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4645	GGGCAGGCCAUUCCUCUUUC	fG*fG*fG*fC*fA*fG*mG*mC*mC*mA*mU*mC*mC*fU*fC*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4646	AGGGCAGGCCAUUCCUCUUU	fA*fG*fG*fG*fC*fA*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mC*fC*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4647	CAGGGCAGGCCAUUCCUCUU	fC*fA*fG*fG*fG*fC*mA*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*fC*fC*fU*fC*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4648	CCAGGGCAGGCCAUUCCUCU	fC*fC*fA*fG*fG*fG*mC*mA*mG*mG*mC*mC*mA*mU*fU*fC*fC*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4649	CCCAGGGCAGGCCAUUCC	fC*fC*fC*fA*fG*fG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*mC*mA*fU*fU*fC*fC*fC*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1865]

	UC		X		
WV-4650	CCCCAGGGCAGGCCAUUCCU	fC*fC*fC*fC*fC*fA*fG*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*mC*fA*fU*fU*fC*fC*fC*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4651	CCCCCAGGGCAGGCCAUUCC	fC*fC*fC*fC*fC*fC*fA*mG*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*fC*fA*fU*fU*fC*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4652	UCCCCCAGGGCAGGCCAUUC	fU*fC*fC*fC*fC*fC*fC*mA*mG*mG*mG*mC*mA*mG*mG*fC*fC*fC*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4653	AUCCCCCCAGGGCAGGCCAUU	fA*fU*fC*fC*fC*fC*fC*mC*mA*mG*mG*mG*mC*mA*mG*fG*fC*fC*fC*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4654	CAUCCCCCCAGGGCAGGCCAU	fC*fA*fU*fC*fC*fC*fC*mC*mC*mA*mG*mG*mG*mC*mA*fG*fG*fC*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4655	GCAUCCCCCCAGGGCAGGGCCA	fG*fC*fA*fU*fC*fC*fC*mC*mC*mC*mA*mG*mG*mG*mC*fA*fG*fG*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4656	AGCAUCCCCCCAGGGCAGGCC	fA*fG*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mC*mC*mC*mC*mA*mG*mG*mG*fC*fA*fG*fG*fC*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	
WV-4657	CAGCAUCCCCCAGGGCAGCC	fC*fA*fG*fC*fA*fU*mC*mC*mC*mC*mC*mA*mG*mG*fG*fC*fC*fA*fG*fG*fG*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子DMD	

[1866]

	GC		X		
WV-4658	UCAGCAUCCCCCAGGGGCAGG	fU*fC*fA*fG*fC*fA*mU*mC*mC*mC*mC*mA*mG*fG*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4659	UUCAGCAUCCCCCAGGGGCAG	fU*fU*fC*fA*fG*fC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*mA*fG*fG*fG*fC*fA*fG	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4660	UUUCAGCAUCCCCCAGGGGCA	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*mC*fA*fG*fG*fG*fC*fA	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4661	AUUUCAGCAUCCCCCAGGGC	fA*fU*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*fC*fA*fG*fG*fG*fC	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4662	GAUUUCAGCAUCCCCCAGGG	fG*fA*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*fC*fC*fA*fG*fG*fG	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4663	GGAUUUCAGCAUCCCCCAGG	fG*fG*fA*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*fC*fC*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4664	AGGAUUUCAGCAUCCCCCAG	fA*fG*fG*fA*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*fC*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4665	CAGGAUUUCAGCAUCCCCC	fC*fA*fG*fG*fA*fU*mU*mU*mC*mA*mG*mC*mA*mU*fC*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1867]

	CA		X		
WV-4666	UCAGGAUUUCAGCAUCCCCC	fU*fC*fA*fG*fG*fA*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mC*mA*fU*fC*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4667	UUCAGGAUUUCAGCAUCCCC	fU*fU*fC*fA*fG*fG*mA*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mC*fA*fU*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4668	UUUCAGGAUUUCAGCAUCCC	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mA*mG*fC*fA*fU*fC*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4669	UUUUCAGGAUUUCAGCAUCC	fU*fU*fU*fU*fC*fA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mA*fG*fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4670	UUUUUCAGGAUUUCAGCAUC	fU*fU*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*fA*fG*fC*fA*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4671	UUUUUUCAGGAUUUCAGCAU	fU*fU*fU*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*fC*fA*fG*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4672	GUUUUUUCAGGAUUUCAGCA	fG*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4673	UGUUUUUUCAGGAUUUCAGCA	fU*fG*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1868]

	GC		X		
WV-4674	CUGUUUUUUCAGGAUUUCAG	fC*fU*fG*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4675	GCUGUUUUUUCAGGAUUUCA	fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*fA*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4676	AGCUGUUUUUUCAGGAUUUC	fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*fG*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4677	GAGCUGUUUUUUCAGGAUUU	fG*fA*fG*fC*fU*fG*mU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*fG*fG*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4678	UGAGCUGUUUUUCAGGAUU	fU*fG*fA*fG*fC*fU*mG*mU*mU*mU*mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4679	UUGAGCUGUUUUUCAGGAU	fU*fU*fG*fA*fG*fC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4680	UUUGAGCUGUUUUUCAGGA	fU*fU*fU*fG*fA*fG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4681	GUUUGAGCUGUUUUUCA	fG*fU*fU*fU*fG*fA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1869]

	GG		X		
WV-4682	UUGUUUGAGCUGUUUUUUCA	fU*fU*fG*fU*fU*fU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4683	CAUUGUUUGAGCUGUUUUUU	fC*fA*fU*fU*fG*fU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4684	GCAUUGUUUGAGCUGUUUUU	fG*fC*fA*fU*fU*fG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4685	UGCAUUGUUUGAGCUGUUUU	fU*fG*fC*fA*fU*fU*mG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4686	CUGCAUUGUUUGAGCUGUUU	fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*fC*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4687	UCUGCAUUGUUUGAGCUGUU	fU*fC*fU*fG*fC*fA*mU*mU*mG*mU*mU*mG*mA*fG*fC*fU*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4688	CUCUGCAUUGUUUGAGCUGU	fC*fU*fC*fU*fG*fC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*mG*fA*fG*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD
WV-4689	ACUCUGCAUUGUUUGAGC	fA*fC*fU*fC*fU*fG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*fG*fA*fG*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD 小鼠外显子	DMD

[1870]

	UG		X		
WV-4690	UACUCUGCAUUGUUUGAGCU	fU*fA*fC*fU*fC*fU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*fU*fG*fA*fG*fC*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4691	UUACUCUGCAUUGUUUGAGC	fU*fU*fA*fC*fU*fC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*fU*fU*fG*fA*fG*fC	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4692	CUUACUCUGCAUUGUUUGAG	fC*fU*fU*fA*fC*fU*mC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*fU*fU*fU*fG*fA*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4693	UCUUACUCUGCAUUGUUUGA	fU*fC*fU*fU*fU*fA*fC*mU*mC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*fG*fU*fU*fU*fG*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4694	AUCUUACUCUGCAUUGUUUG	fA*fU*fC*fU*fU*fU*fA*mC*mU*mC*mC*mU*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fG*fU*fU*fU*fG	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4695	AAUCUUACUCUGCAUUGUUU	fA*fA*fU*fC*fU*fU*mA*mC*mU*mC*mU*mG*mC*mA*fU*fU*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4696	CAAAUCUUACUCUGCAUUGU	fC*fA*fA*fA*fU*fC*mU*mU*mA*mC*mU*mC*mU*mG*fC*fA*fU*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD
WV-4697	GAUACAAAUCUUACUCUG	fG*fA*fU*fA*fC*fA*mA*mA*mU*mC*mU*mA*mC*fU*fC*fU*fG*fC*fA	XXXXXXXXXX23X	DMD小鼠外显子	DMD

[1871]

	CA		X		
WV-2559	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C *C*A*A*T*mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	ASO1 Malat1 2OMe 5-10-5 完全 PS 形式	Malat 1
WV-2560	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C *A*A*T*mGmCmUmA*mG	XOOOXXXX XXXXXXXO OOX	ASO1 Malat1 2OMe 5-10-5 WV-1497 样形式	Malat 1
WV-2562	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	mG*G*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C* C*A*A*T*mG*mC*mU*A*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	ASO1 Malat1 2OMe 1-1-3-10-3-1-1 完全 PS 形式 Frank2	Malat 1
WV-2564	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	mG*G*mGmUmC*A*G*C*T*G*C*C* A*A*T*mGmCmUA*mG	XXOOXXXX XXXXXXXO OOX	ASO1 Malat1 2OMe 1-1-3-10-3-1-1 PO PS Frank2	Malat 1
WV-2566	GGGUCAGC TGCCAATG CTAG	mG*mG*G*mU*mC*A*G*C*T*G*C* C*A*A*T*mG*mC*T*mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-1-2-10-2-1-2 完全 PS 形式 Frank3	Malat 1
WV-2568	GGGUCAGC TGCCAATG CTAG	mG*mGG*mUmC*A*G*C*T*G*C*C* A*A*T*mGmCT*mA*mG	XOXOXXXX XXXXXXXO OXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-1-2-10-2-1-2 PO PS 形式 Frank3	Malat 1
WV-2570	GGGTCAGC TGCCAATG	mG*mG*mG*T*mC*A*G*C*T*G*C* C*A*A*T*mG*C*mU*mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX	ASO1 Malat1 2OMe 3-1-1-10-1-1	Malat 1

[1872]

	CUAG		XXX	1-3 完全 PS 形式 Nenad1	
WV-2572	GGGTCAGC TGCCAATG CUAG	mG*mGmGT*mC*A*G*C*T*G*C*C* A*A*T*mGC*mUmA*mG	XOOXXXXX XXXXXXXO XOX	ASO1 Malat1 2OMe 3-1-1-10-1-1 1-3 PO PS 样形式 Nenad1	Malat 1
WV-2574	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	G*G*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C* A*A*T*mG*mC*mU*A*G	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-3-10-3-2 PO PS 样形式 Chandra1	Malat 1
WV-2576	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	G*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A *A*T*mGmCmUmA*G	XOOOXXXX XXXXXXXO OOX	ASO1 Malat1 2OMe 1-4-10-4-1 PO PS 样形式 Chandra2	Malat 1
WV-2735	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T* G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo *Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	关于 WV-2526 的无规聚体	Malat 1
WV-2736	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*Ceo*A*G*C*T*G* C*C*A*A*T*Geo*Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	关于 WV-2526 的无规聚体	Malat 1
WV-2753	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod013L001*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	月桂酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-	GGGUCAGC	Mod014L001*mG*mG*mG*mU*mC*A	OXXXXXXX	肉豆蔻酸 OMe 完	Malat

[1873]

2754	TGCCAATG CUAG	*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	XXXXXXXX XXXXX	全 PS	1
WV-2755	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod005L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	棕榈酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2756	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod015L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	硬脂酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2757	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod016L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	油酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2758	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod017L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	亚油酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2759	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod018L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	α-亚麻酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2760	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod019L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	γ-亚麻酸 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2761	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod006L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	DHA OMe 完全 PS	Malat 1
WV-	GGGUCAGC	Mod020L001*mG*mG*mG*mG*mU*mC*A	OXXXXXXX	喇叭藻酸 OMe 完	Malat

[1874]

2762	TGCCAATG CUAG	*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	XXXXXXXX XXXX	全 PS	1
WV-2763	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod021*mG*mG*mG*mU*mC*A*G* C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU*m A*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	二聚亚油醇 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2764	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod024L001*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 GlcNAc OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2765	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod025L001*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 β 甘露糖 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2766	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod026L001*mG*mG*mG*mU*mC*A *G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*mG*mC*mU *mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 α 甘露糖 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2767	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod013L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	月桂酸 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-2768	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod014L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	肉豆蔻酸 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-2769	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod005L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	棕榈酸 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-	GGGUCAGC	Mod015L001*mG*mGmGmUmC*A*G	OXXOOOXX	硬脂酸 OMe	Malat

[1875]

2770	TGCCAATG CUAG	*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	XXXXXXXX XOOOX	PSVPO 翼区	l
WV-2771	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod016L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	油酸 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2772	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod017L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	亚油酸 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2773	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod018L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	α-亚麻酸 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2774	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod019L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	γ-亚麻酸 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2775	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod006L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	DHA OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2776	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod020L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmCmUmA* mG	OXXOOOXX XXXXXXXX XOOOX	喇叭藻酸 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-2777	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod021*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T *G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA*mG	XXOOOXXX XXXXXXXX OOOX	二聚亚油醇 OMe PSVPO 翼区	Malat l
WV-	GGGUCAGC	Mod024L001*mG*mGmGmUmC*A*G	XXOOOXXX	三触角 GlcNAc	Malat

[1876]

2778	TGCCAATG CUAG	*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	XXXXXXXX OOOX	OMe PS\/PO 翼区	1
WV-2779	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod025L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	XXOOOXXX XXXXXXXX OOOX	三触角 β 甘露糖 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-2780	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	Mod026L001*mG*mGmGmUmC*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA* mG	XXOOOXXX XXXXXXXX OOOX	三触角 α 甘露糖 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-2781	CUAGCAUU GGCAGCUG ACCC	rCrUrArGrCrArUrUrGrGrCrArGrCrUrG rArCrCrC	OOOOOOOO OOOOOOOO OOO	互补 RNA 编码 Malat1	Malat 1
WV-2809	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G *C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Te o*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	C6 胺接头 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2810	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU*mA* mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	C6 胺接头 OMe 完全 PS	Malat 1
WV-2811	GGGUCAGC TGCCAATG CUAG	L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*mGmCmUmA*mG	XXOOOXXX XXXXXXXX OOOX	C6 胺接头 OMe PS\/PO 翼区	Malat 1
WV-2821	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod013L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	月桂酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-	GGGTCAGC	Mod014L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C	OXXXXXXX	肉豆蔻酸 MOE 完	Malat

[1877]

2822	TGCCAATG CTAG	eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXX	全 PS	1
WV-2823	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod005L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	棕榈酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2824	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	硬脂酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2825	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod016L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	油酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2826	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod017L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	亚油酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2827	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod018L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	α-亚麻酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2828	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	γ-亚麻酸 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2829	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod006L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	DHA MOE 完全 PS	Malat 1
WV-	GGGTCAGC	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C	OXXXXXXX	喇叭藻酸 MOE 完	Malat

[1878]

2830	TGCCAATG CTAG	eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXX	全 PS	1
WV-2831	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod021*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A *G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo* Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	二聚亚油醇 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2832	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod024L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 GlcNAc MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2833	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod025L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 β 甘露糖 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2834	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod026L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	三触角 α 甘露糖 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2835	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod027L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	磺酰胺 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-2836	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod028L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXX	磺酰胺烷基链 MOE 完全 PS	Malat 1
WV-3062	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod024	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	硬脂酸和 GlucNAc 、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-	GGGTCAGC	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C	OXXXXXXX	γ- 亚麻酸和	Malat

[1879]

3063	TGCCAATG CTAG	eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod024	XXXXXXXX XXXXX	GlucNAc 、MOE、完全 PS	1
WV-3064	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod024	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	喇吗藻酸和 GlucNAc 、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-3065	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod026	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	硬脂酸和甘露糖、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-3066	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod026	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	γ-亚麻酸和甘露糖、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-3067	GGGTCAGC TGCCAATG CTAG	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5C eo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m 5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod026	OXXXXXXX XXXXXXXX XXXXX	喇吗藻酸和甘露糖、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-3154	UAGCGCCC ACCTCACC CCUC	mU*mA*mG*mC*mG*C*C*C*A*C*C *T*C*A*C*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3155	UUAGCGCC CACCTCAC CCCU	mU*mU*mA*mG*mC*G*C*C*C*C*A*C *C*T*C*A*mC*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3156	CUUAGCGC CCACCTCA CCCC	mC*mU*mU*mA*mG*C*G*C*C*C*C*A *C*C*T*C*mA*mC*mC*mC*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	ACCCCGTC	mA*mC*mC*mC*mC*G*T*C*C*T*G	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1880]

3157	CTGGAAAC CAGG	*G*A*A*A*mC*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXX XXX	PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	1
WV-3158	CCCCGTCC TGGAAACC AGGA	mC*mC*mC*mC*mG*T*C*C*T*G*G *A*A*A*C*mC*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3159	GCUUAGCG CCCACCTC ACCC	mG*mC*mU*mU*mA*G*C*G*C*C*C *A*C*C*T*mC*mA*mC*mC*mC	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3160	GGCUUAGC GCCCACCU CACC	mG*mG*mC*mU*mU*A*G*C*G*C*C *C*A*C*C*mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3161	CCCGUCCT GGAAACCA GGAG	mC*mC*mC*mG*mU*C*C*T*G*G*A *A*A*C*C*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3162	UGAACCCC GTCCTGGA AACC	mU*mG*mA*mA*mC*C*C*C*G*T*C *C*T*G*G*mA*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3163	UUUCCCCT CCCTCATC AACA	mU*mU*mU*mC*mC*C*C*T*C*C*C *T*C*A*T*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3164	AGCUCCAG TCCCTGAA GGUG	mA*mG*mC*mU*mC*C*A*G*T*C*C *C*T*G*A*mA*mG*mG*mU*mG	XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	AGGCUTAG	mA*mG*mG*mC*mU*T*A*G*C*G*C	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1881]

3165	CGCCCACC UCAC	*C*C*A*C*mC*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXX XXX	PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	1
WV-3166	GUUUCCCC TCCCTCAU CAAC	mG*mU*mU*mU*mC*C*C*C*T*C*C *C*T*C*A*mU*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3167	AACCCCGT CCTGGAAA CCAG	mA*mA*mC*mC*mC*C*G*T*C*C*T *G*G*A*A*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3168	GAACCCCG TCCTGGAA ACCA	mG*mA*mA*mC*mC*C*C*G*T*C*C *T*G*G*A*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3169	GCUCCAGT CCCTGAAG GUGU	mG*mC*mU*mC*mC*A*G*T*C*C*C *T*G*A*A*mG*mG*mU*mG*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3170	UUGAACCC CGTCCTGG AAAC	mU*mU*mG*mA*mA*C*C*C*C*G*T *C*C*T*G*mG*mA*mA*mA*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3171	UUCCCCTC CCTCATCA ACAA	mU*mU*mC*mC*mC*C*T*C*C*C*T *C*A*T*C*mA*mA*mC*mA*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3172	CCGUCCTG GAAACCAG GAGU	mC*mC*mG*mU*mC*C*T*G*G*A*A *A*C*C*A*mG*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	GCAGCTCC	mG*mC*mA*mG*mC*T*C*C*A*G*T	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1882]

3173	AGTCCCTG AAGG	*C*C*C*C*T*mG*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXX XXX	PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	1
WV-3174	UGCCAGGC TGGTTATG ACUC	mU*mG*mC*mC*mA*G*G*C*T*G*G *T*T*A*T*mG*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3175	CGUCCTGG AAACCAGG AGUG	mC*mG*mU*mC*mC*T*G*G*A*A*A *C*C*A*G*mG*mA*mG*mU*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3176	CAGCUCCA GTCCCTGA AGGU	mC*mA*mG*mC*mU*C*C*A*G*T*C *C*C*T*G*mA*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3177	CUGCCAGG CTGGTTAU GACU	mC*mU*mG*mC*mC*A*G*G*C*T*G *G*T*T*A*mU*mG*mA*mC*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3178	UCCUGGAA ACCAGGAG UGCC	mU*mC*mC*mU*mG*G*A*A*A*C*C *A*G*G*A*mG*mU*mG*mC*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3179	AAGGCTTA GCGCCCAC CUCA	mA*mA*mG*mG*mC*T*T*A*G*C*G *C*C*C*A*mC*mC*mU*mC*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3180	CCAGGCTG GTTATGAC UCAG	mC*mC*mA*mG*mG*C*T*G*G*T*T *A*T*G*A*mC*mU*mC*mA*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	CCUGGAAA	mC*mC*mU*mG*mG*A*A*A*C*C*A	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1883]

3181	CCAGGAGU GCCA	*G*G*A*G*mU*mG*mC*mC*mC*mA	XXXXXXXX XXX	PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	1
WV-3182	GCCAGGCT GGTTATGA CUCA	mG*mC*mC*mC*mA*mG*G*C*T*G*G*T *T*A*T*G*mA*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3183	AAAGGCTT AGCGCCCA CCUC	mA*mA*mA*mG*mG*C*T*T*A*G*C *G*C*C*C*C*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3184	GGAUUGGG AGTTACTU GCCA	mG*mG*mA*mA*mU*mU*G*G*G*G*A*G* T*T*A*C*T*T*mU*mG*mC*mC*mC*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3185	GUCCUGGA AACCAGGA GUGC	mG*mU*mC*mC*mC*mU*G*G*A*A*A*C *C*A*G*G*mA*mG*mU*mG*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3186	CAGGCTGG TTATGACU CAGA	mC*mA*mG*mG*mC*T*G*G*T*T*A *T*G*A*C*mU*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3187	GGGAGTTA CTTGCCAA CUUG	mG*mG*mG*mA*mG*T*T*A*C*T*T *G*C*C*A*mA*mC*mU*mU*mG	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3188	UGGGAGTT ACTTGCCA ACUU	mU*mG*mG*mG*mA*G*T*T*A*C*T *T*G*C*C*mA*mA*mC*mU*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	UUGGGAGT	mU*mU*mG*mG*mG*A*G*T*T*A*C	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1884]

3189	TACTTGCC AACU	*T*T*G*C*mC*mA*mA*mC*mU	XXXXXXXX XXX	PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	1
WV-3190	AUUUCCTC AACACTCA GCCU	mA*mU*mU*mU*mC*C*T*C*A*A*C *A*C*T*C*mA*mG*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3191	CCCCUCCC TCATCAAC AAAA	mC*mC*mC*mC*mU*C*C*C*T*C*A *T*C*A*A*mC*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3192	ACAUUTCC ACTTGCCA GUUA	mA*mC*mA*mU*mU*T*C*C*A*C*T *T*G*C*C*mA*mG*mU*mU*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3193	AAAAGGCT TAGCGCCC ACCU	mA*mA*mA*mA*mG*G*C*T*T*A*G *C*G*C*C*C*mC*mA*mC*mC*mC*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3194	ACCUGTCT GAGGCAAA CGAA	mA*mC*mC*mC*mU*mG*T*C*T*G*A*G *G*C*A*A*mA*mC*mG*mA*mA	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3195	AUUGGGAG TTACTTGCC AAC	mA*mU*mU*mG*mG*G*A*G*T*T*A *C*T*T*G*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-3196	UCAACAAA AGCCCACC CUCU	mU*mC*mA*mA*mC*A*A*A*A*G*C *C*C*A*C*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXX XXXXXXXX XXX	20 聚体、完全 PS、5-10-5 2'OMe 缺口聚体	Malat 1
WV-	CUAAGATG	mC*mU*mA*mA*mG*A*T*G*C*T*A	XXXXXXXX	20 聚体、完全	Malat

[1885]

3197	CTAGCTTGGCCA	*G*C*T*T*mG*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXX	PS、5-10-5 2'OMe缺口聚体	1
WV-3356	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	L001Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX	C6 胺接头、MOE、完全 PS	Malat 1
WV-3521	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod030Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基于 WV-2735；具有 PO 接头、月桂酸	Malat 1
WV-3522	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod031Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基于 WV-2735；具有 PO 接头、肉豆蔻酸	Malat 1
WV-3523	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod032Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基于 WV-2735；具有 PO 接头、棕榈酸	Malat 1
WV-3524	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod033Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX	基于 WV-2735；具有 PO 接头、硬脂酸	Malat 1

[1]包括连接 Mod 和 C6 氨基接头的氨基的–C(O)–（注释为 O），以及连接 C6 氨基接头和寡核苷酸链的磷酸酯或硫代磷酸酯键合（注释为 X（立体无规）、S (*Sp*)或 R (*Sp*)）。

缩写：

2\': 2'

5Ceo: 5-甲基 2'-甲氧基乙基 C

C6: C6 氨基接头（L001，–NH–$(CH_2)_6$–，其中–NH–与 Mod（通过–C(O)–）或–H 连接，并且–$(CH_2)_6$–

[1886]

通过例如磷酸二酯（在表中作为 O 或 PO 示出）、硫代磷酸酯（如果硫代磷酸酯并非手性控制的，则在表中作为*示出，如果是手性控制的且具有 Sp 构型，则在表中作为*S、S 或 Sp 示出，并且如果是手性控制的且具有 Rp 构型，则在表中作为*R、R 或 Rp 示出）、或二硫代磷酸酯（在表中作为 PS2 或:示出）与寡核苷酸链的 5'末端连接。也可称为 C6 接头或 C6 胺接头）

eo：2'-MOE

外显子：肌营养不良蛋白的外显子

F、f：2'-F

月桂酸（在 Mod013 中）、肉豆蔻酸（在 Mod014 中）、棕榈酸（在 Mod005 中）、硬脂酸（在 Mod015 中）、油酸（在 Mod016 中）、亚油酸（在 Mod017 中）、α-亚麻酸（在 Mod018 中）、γ-亚麻酸（在 Mod019 中）、DHA（在 Mod006 中）、Turbinaric（在 Mod020 中）、二聚亚油酸（在 Mod021 中）、TriGlcNAc（在 Mod024 中）、TrialphaMannose（在 Mod026 中）、单磺酰胺（在 Mod 027 中）、三磺酰胺（在 Mod029 中）、月桂酸（在 Mod030 中）、肉豆蔻酸（在 Mod031 中）、棕榈酸（在 Mod032 中）和硬脂酸（在 Mod033 中）：月桂酸（用于 Mod013）、肉豆蔻酸（用于 Mod014）、棕榈酸（用于 Mod005）、硬脂酸（用于 Mod015）、油酸（用于 Mod016）、亚油酸（用于 Mod017）、α-亚麻酸（用于 Mod018）、γ-亚麻酸（用于 Mod019）、二十二碳六烯酸（用于 Mod006）、喇叭藻酸（用于 Mod020）、用于二亚油基的醇（用于 Mod021）、用于 TriGlcNAc 的酸（用于 Mod024）、用于 TrialphaMannose 的酸（用于 Mod026）、用于单磺酰胺的酸（用于 Mod 027）、用于三磺酰胺的酸（用于 Mod029）、月桂醇（用于 Mod030）、肉豆蔻醇（用于 Mod031）、棕榈醇（用于 Mod032）和硬脂醇（用于 Mod033）分别通过酰胺基、C6 氨基接头、磷酸二酯键合(PO)和/或硫代磷酸酯键合(PS)与寡核苷酸链缀合：Mod013（具有 C6 氨基酸接头和 PO 或 PS 的月桂酸）、Mod014（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的肉豆蔻酸）、Mod005（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的棕榈酸）、Mod015（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的硬脂酸）、Mod016（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的油酸）、Mod017（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的亚油酸）、Mod018（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的 α-亚麻酸）、Mod019（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的 γ-亚麻酸）、Mod006（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的 DHA）、Mod020（具有 C6 氨基接头和 PO 或 PS 的喇叭藻酸）、Mod021（具有

[1887]

PO 或 PS 的醇（参见下文））、Mod024（具有 C6 氨基连接基和 PO 或 PS 的酸（参见下文））、Mod026（具有 C6 氨基连接基和 PO 或 PS 的酸（参见下文））、Mod027（具有 C6 氨基连接基和 PO 或 PS 的酸（参见下文））、Mod029（具有 C6 氨基连接基和 PO 或 PS 的酸（参见下文））、Mod030（具有 PO 或 PS 的月桂醇）、Mod031（具有 PO 或 PS 的肉豆蔻醇）、Mod032（具有 PO 或 PS 的棕榈醇）和 Mod033（具有 PO 或 PS 的硬脂醇），其中用于每种寡核苷酸的 PO 或 PS 在表中指出（例如，经由酰胺基、C6 和 PO 与 WV-3473 的寡核苷酸链缀合的 WV-3473 月桂酸：**Mod013L001fU***SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（描述），**OO**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学），和/或 **WV-3473**、**月桂酸**、**C6 PO** 接头（注释）；

经由 PS 与 WV-3473 的寡核苷酸链缀合 WV-3557 硬脂醇的：**Mod033***fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（描述），**X**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学），和/或 **WV-3473**、**硬脂酸 PS**（注释）；和

经由酰胺基、C6 和 PS 与 WV-3473 的寡核苷酸链缀合的 WV-4106 硬脂酸：**Mod015L001***fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（描述），**OX**SSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学），和/或 **WV-3473**、**C6 PS 接头**、**硬脂酸**（注释））

用于缀合的部分和示例性试剂（其中许多是先前已知的，并且是商购可得的或可根据本公开内容使用已知技术容易地制备，例如月桂酸（用于 Mod013）、肉豆蔻酸（用于 Mod014）、棕榈酸（用于 Mod005）、硬脂酸（用于 Mod015）、油酸（用于 Mod016）、亚油酸（用于 Mod017）、α-亚麻酸（用于 Mod018）、γ-亚麻酸（用于 Mod019）、二十二碳六烯酸（用于 Mod006）、喇叭藻酸（用于 Mod020）、用于二亚油基的醇（用于 Mod021）、月桂醇（用于 Mod030）、肉豆蔻醇（用于 Mod031）、棕榈醇（用于 Mod032）、硬脂醇（用于 Mod033）等）在下文列出

m：2'-OMe。

NA：不适用；该术语一般用于阴性对照

OMe：2'-OMe

PO：磷酸二酯（磷酸酯），或当与 Mod 和 L001 一起使用时，–C(O)–（连接 Mod 和 L001，例如，

[1888]

Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（描述），**O**OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学）和/或 WV-3473、月桂酸、**C6 PO** 接头（注释）。注意第二 O O**O**OSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学）代表连接 L001 和寡核苷酸链的 5'-O-的磷酸二酯键合：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，其中冒号(:)指示二硫代磷酸酯）

*R、R、Rp：以 Rp 构象的硫代磷酸酯

*S、S、Sp：以 Sp 构象的硫代磷酸酯

WV、W V-：WV-

X：硫代磷酸酯立体无规

用于缀合以制备所提供的寡核苷酸，例如，包含此类部分的表 1-4 中的示例性寡核苷酸的示例性部分（例如，脂质部分、靶向组分等）和示例性制备试剂（例如，酸、醇等）根据本公开内容包括下述：

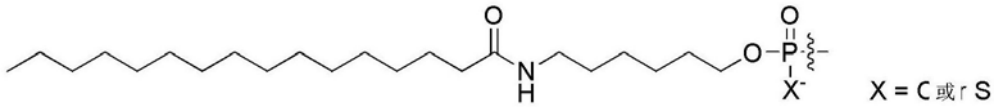
[1889] Mod005(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和棕榈酸

[1890]

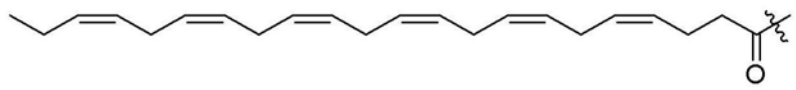


[1891] Mod005L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

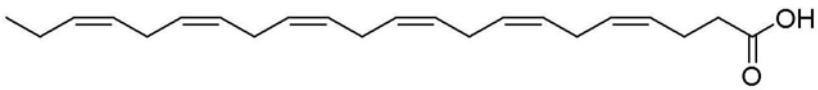
[1892]



[1893] Mod006(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和DHA

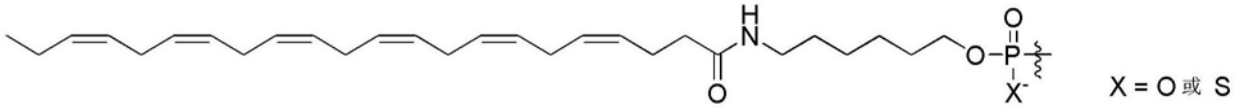


[1894]



[1895] Mod006L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1896]



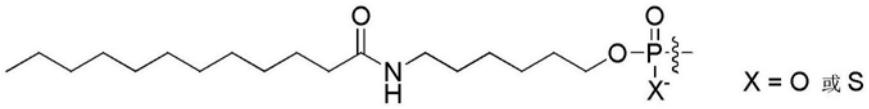
[1897] Mod013(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和月桂酸

[1898]



[1899] Mod013L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1900]



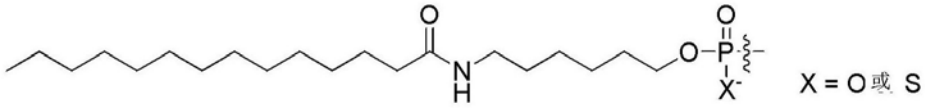
[1901] Mod014(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和肉豆蔻酸

[1902]



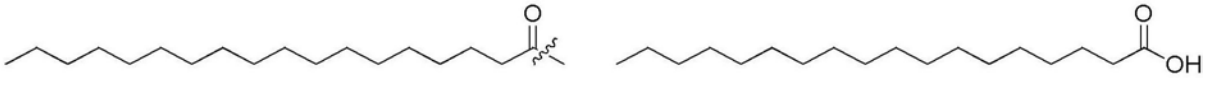
[1903] Mod014L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1904]



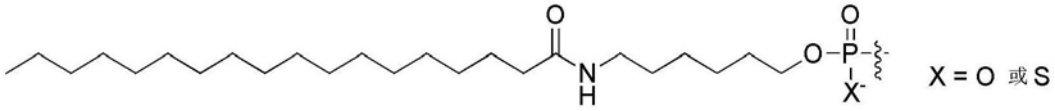
[1905] Mod015(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和硬脂酸

[1906]



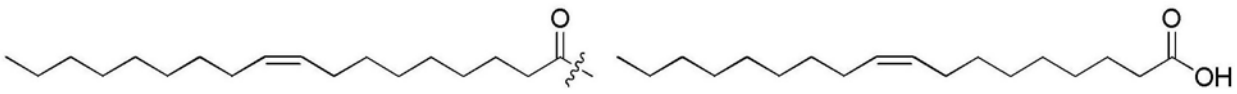
[1907] Mod015L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1908]

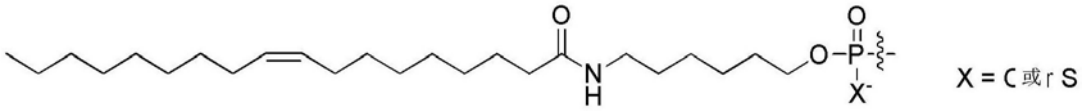


[1909] Mod016(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和油酸

[1910]

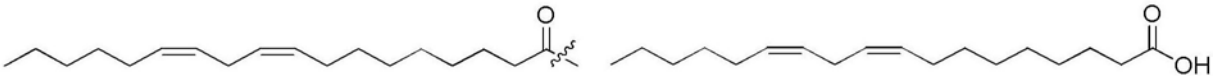


[1911] Mod016L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

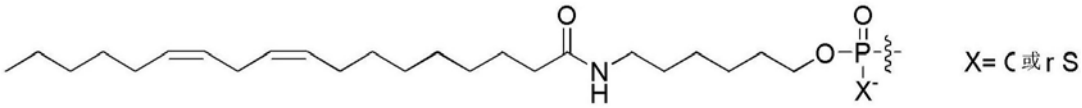
[1912] 

[1913] Mod017(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和亚油酸

[1914]



[1915] Mod 017L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

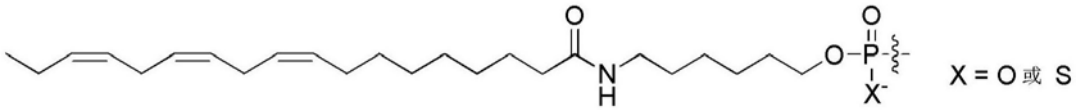
[1916] 

[1917] Mod018(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和α-亚麻酸

[1918]

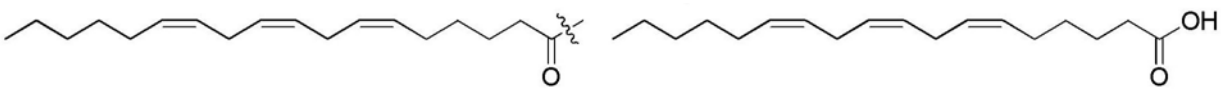


[1919] Mod018L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

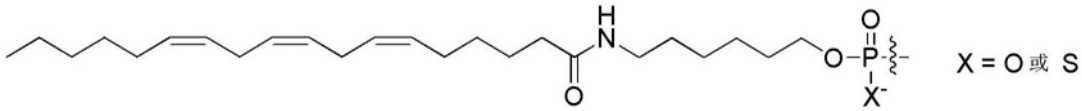
[1920] 

[1921] Mod019(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和γ-亚麻酸

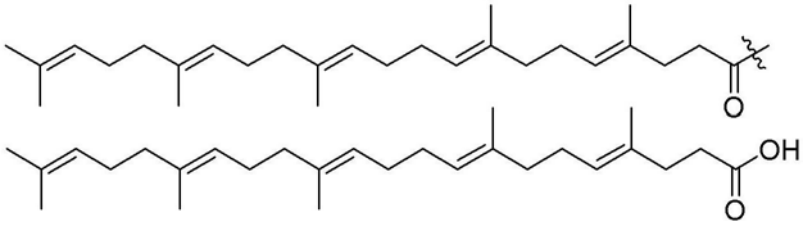
[1922]



[1923] Mod019L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

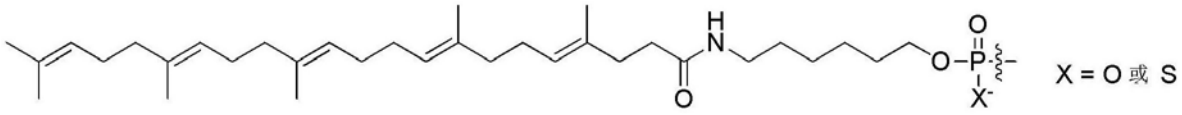
[1924] 

[1925] Mod020(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和喇叭藻酸

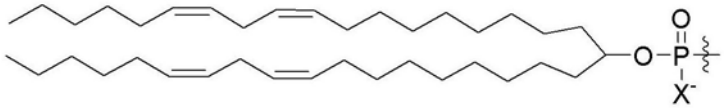
[1926] 

[1927] Mod020L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

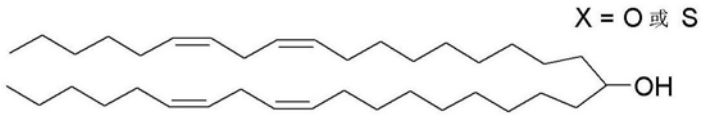
[1928]



[1929] Mod021(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)和醇

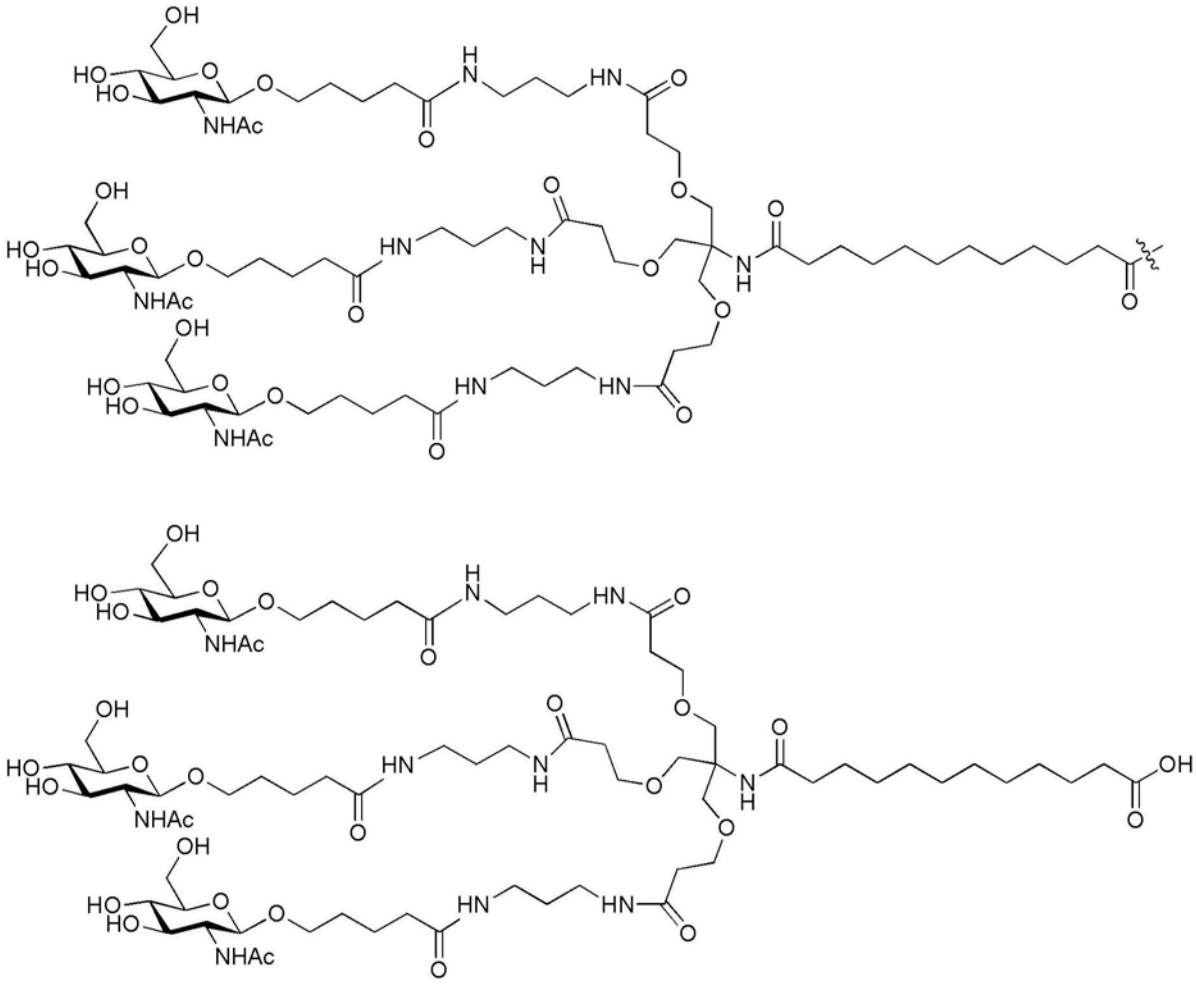


[1930]



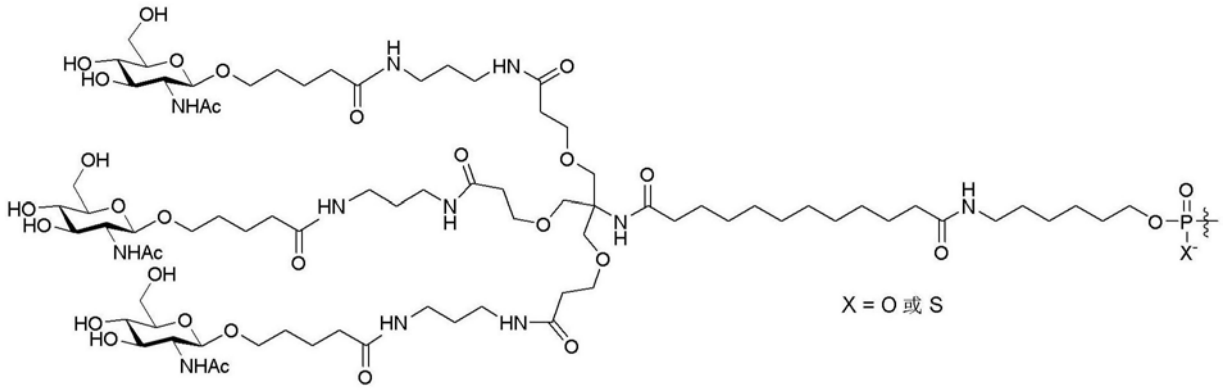
[1931] Mod024(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和酸

[1932]



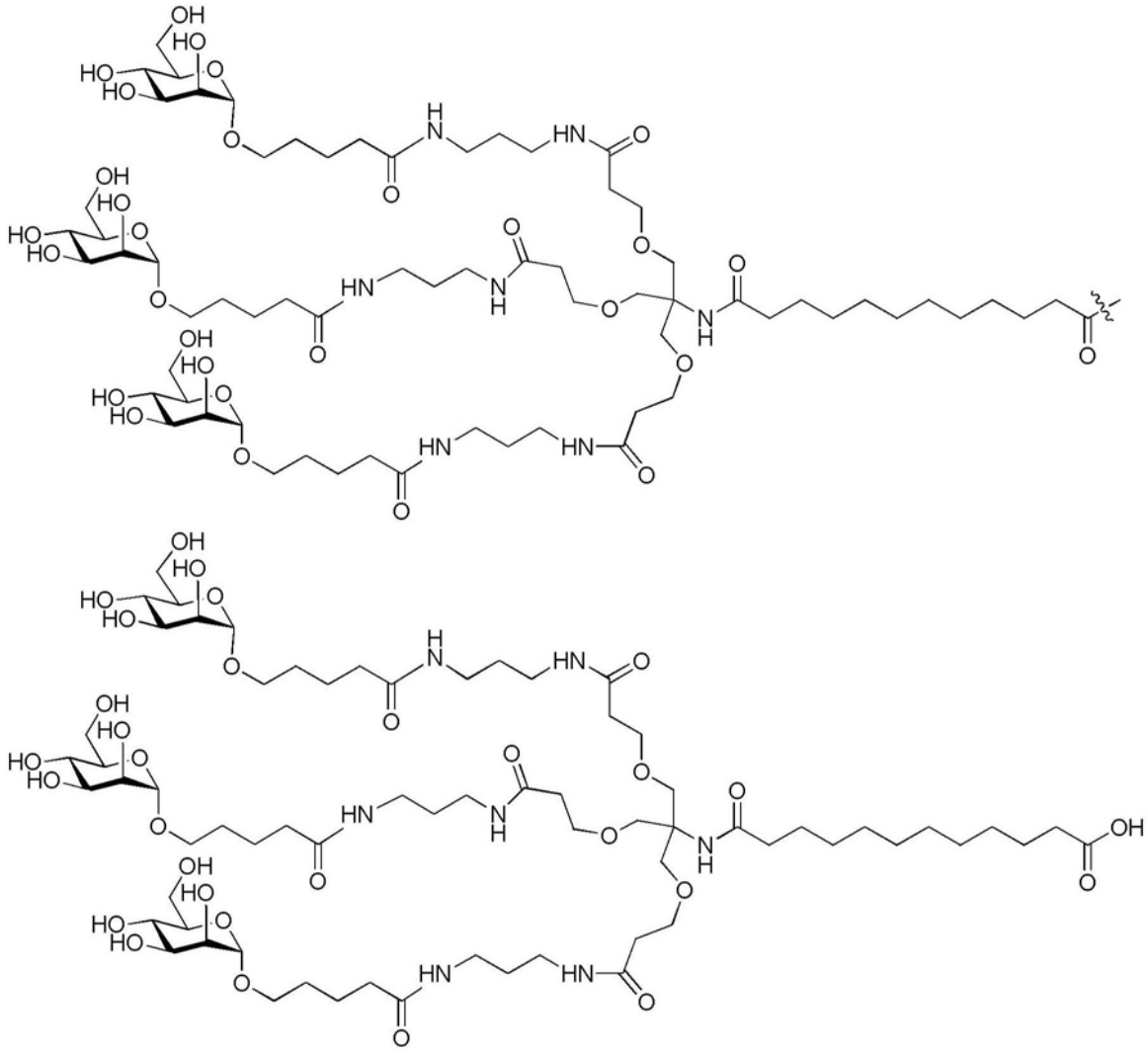
[1933] Mod024L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1934]



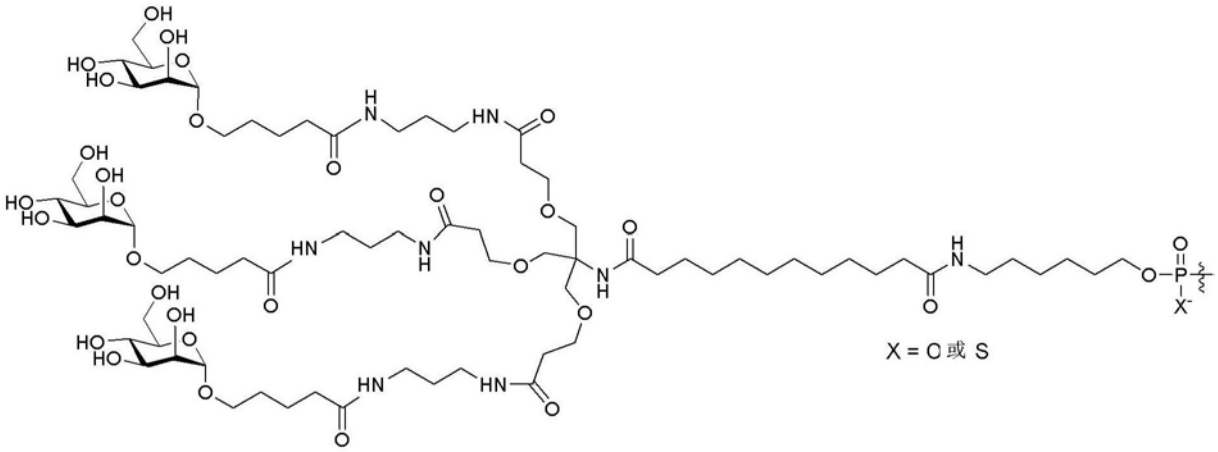
[1935] Mod026(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和酸

[1936]



[1937] Mod026L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

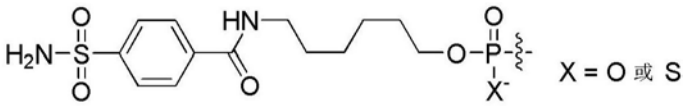
[1938]



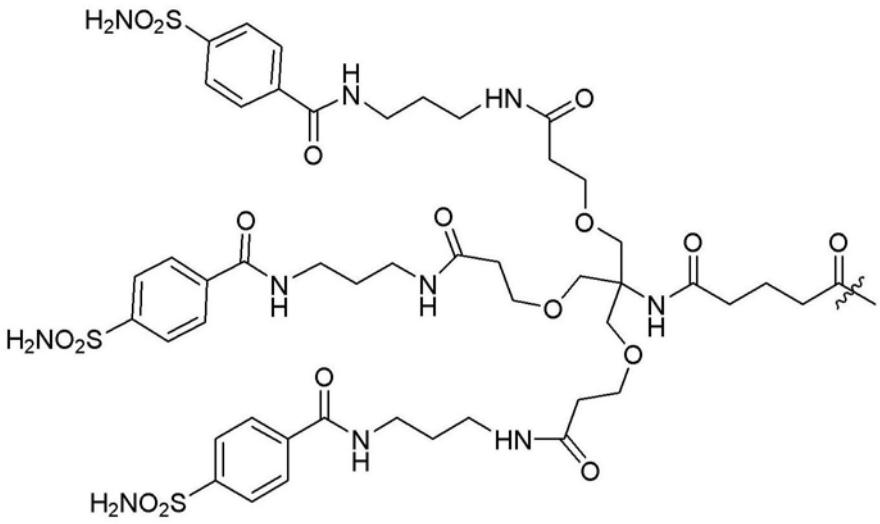
[1939] Mod027(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和酸

[1940] 

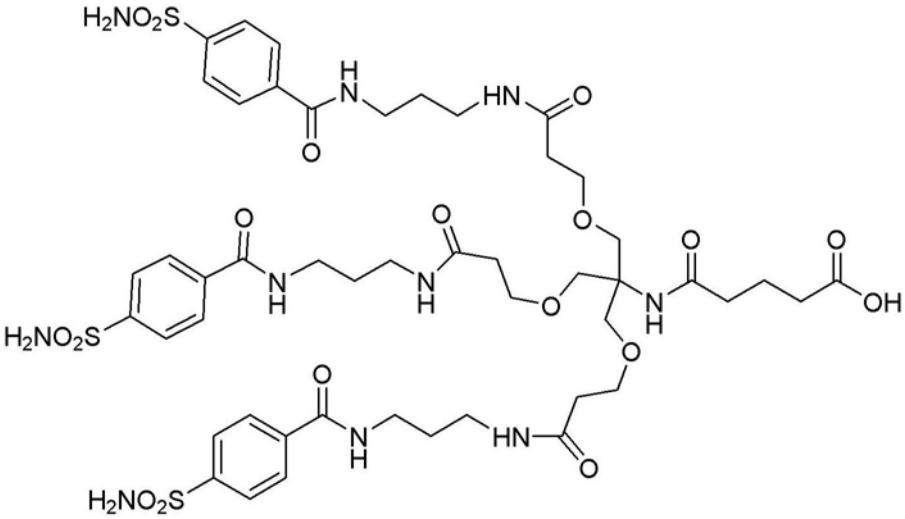
[1941] Mod027L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1942] 

[1943] Mod029(具有与L001的-NH-连接的-C(O)-)和酸

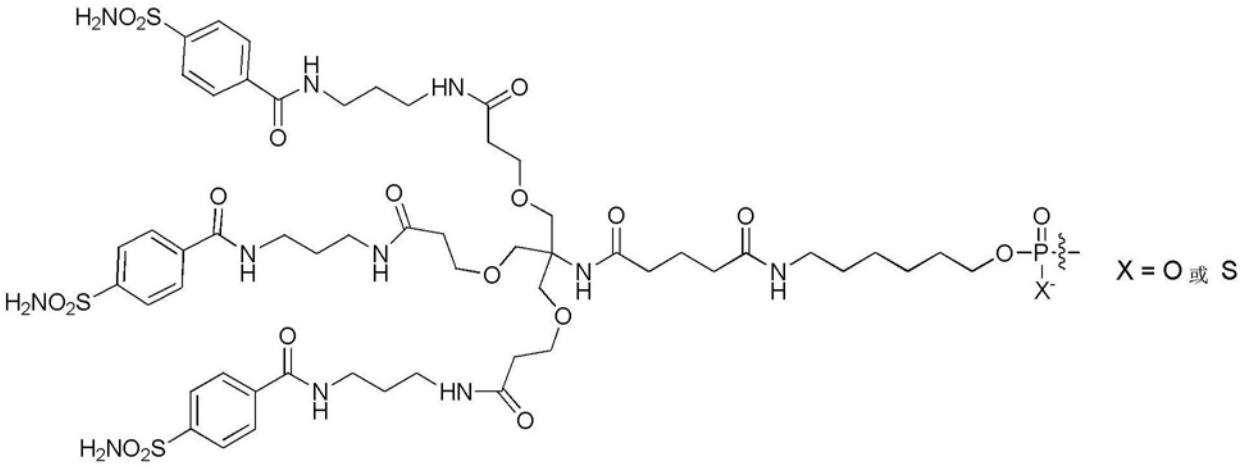


[1944]



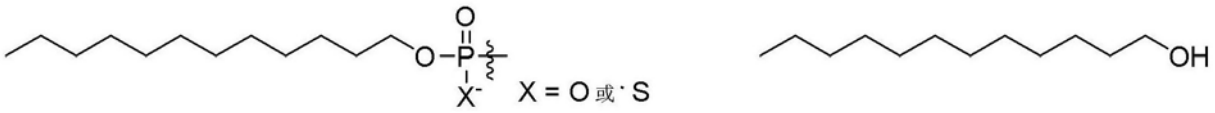
[1945] Mod029L001(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)

[1946]



[1947] Mod030(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)和月桂醇

[1948]



[1949] Mod031(具有连接寡核苷酸链的5'-O-的PO或PS)和肉豆蔻醇

[1950]



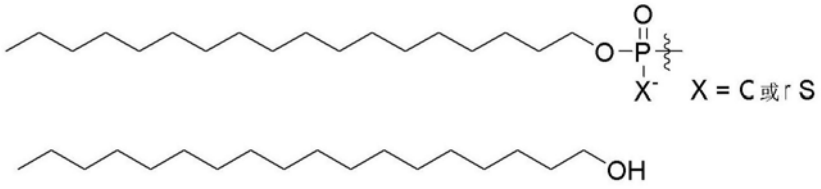
[1951] Mod032(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)和棕榈醇

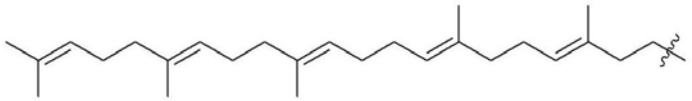
[1952]

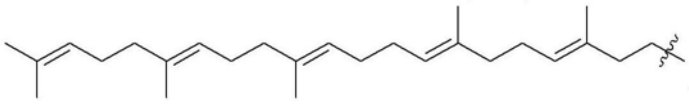


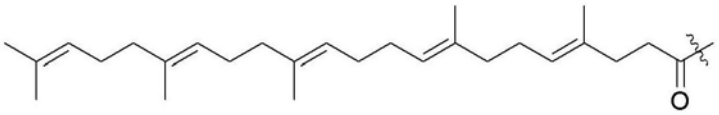
[1953] Mod033(具有与寡核苷酸链的5'-O-连接的PO或PS)和硬脂醇

[1954]



[1955] 申请人注意到上表中呈现的是呈现所提供的寡核苷酸的结构的示例性方式,例如,WV-3546(Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU)可呈现为经由-C(O)-(OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS)与-NH-$(CH_2)_6$-的-NH-连接的脂质部分(Mod020, ),其中-$(CH_2)_6$-经由磷酸二酯键合(OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS)连接到寡核苷酸链的5'末端。本领域普通技术人员应理解,所提供的寡核苷酸可以许多不同方式呈现为脂质、接头和寡核苷酸链单元的组合,其中在每种方式中,各单元的组合提供相同的寡核苷酸。例如,WV-3546可视为具有A^c-[-L^{LD}-$(R^{LD})_a]_b$的结构,其中a为1,b为1,并且具有

 的脂质部分R^{LD})通过-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(OH)-O-的接头^{LD}与其寡核苷酸链(A^c)部分连接,其中-C(O)-与R^{LD}连接,并且-O-与A^c连接(作为寡核苷酸链的5'-O-);许多替代方式之一是R^{LD}为

 并且L^{LD}为-NH-$(CH_2)_6$-OP(=O)(OH)-O-,其中-NH-连接到R^{LD},并且-O-连接到A^c(作为寡核苷酸链的5'-O-)。

[1956] 使用根据本公开内容的各种方法制备且表征寡核苷酸。示例性MS数据呈现于下文:

[1957]

WAVE ID	计算的质量	发现的质量

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

[1958] WV-2531和WV-3152的计算和发现的质量数据是关于钠加合物。

[1959] 在各种实施例中,组合物包含脂质和核酸[作为非限制性例子:寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如,针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分],其靶向本文列出的任何基因。

[1960] 在一些实施例中,组合物包含脂质和靶向以下任一种的核酸:AFF2、APOB、APOC3、AR、ATM、ATN1、ATXN1、ATXN10、ATXN2、ATXN3、ATXN7、ATXN80S、BACE1、BBS1、BCL2L1、BRCA1、BRCA2、C9orf72、CACNA1A、CD40、CD40、CDKN1A、CFTR、CLC1、CNBP、COL7A1、CYP11A、DMD、DMPK、DYSF、肌营养不良蛋白、ERBB2、F7、F9、FANCC、FGB、FGFR1、FKTN、FLT1、FMR1、FXN、GHR、GRP143、HBB、HNRNPH1、HTT(亨廷顿)、IKBKAP、IL5RA、ISCU、JPH3、KDR、LMNA、MAPT、MCL1、MDM2、MLC1、MST1R、MSTN、MUT、MYC、NF1、NPC1、PCCA、PCCB、PHB、PKM、PMM2、PPP2R2B、PTCH1、PTS、PTS、RHO、RHO、RPGR、RPGR、SMN2、SRA1、STAT3、TBP、TERT、TMPRSS2、TNFRSF1B、USH1C、USP5和WT1。

[1961] 在一些实施例中,共同的碱基序列能够与细胞中的转录物杂交。在一些实施例中,共同的碱基序列与本文描述的或本领域已知的任何基因的转录物杂交。

[1962] 在一些实施例中,组合物包含脂质和适用于治疗以下任何一种的生物活性剂:无纤维蛋白原血症、阿尔茨海默氏病、阿尔茨海默氏病/FTDP-17 Tau蛋白病、共济失调毛细血管扩张症、巴-比二氏综合征、β-地中海贫血、癌症、CDG1A、先天性肾上腺功能减退症、囊性纤维化、齿状核红核苍白球路易氏体萎缩、杜兴氏肌营养不良、营养不良性大疱性表皮松解症、因子VII缺乏症、家族性自主神经功能异常、范科尼贫血、FHBL/动脉粥样硬化、脆性X智力低下、脆性X综合征、弗里德赖希共济失调、额颞叶痴呆、福山先天性肌营养不良(FCMD)、生长激素不敏感、血友病A、HPABH4A、亨廷顿氏病、亨廷顿氏病样2、哈金森-吉尔福德早衰、免疫应答、炎症性疾病、流感病毒、马查多-约瑟夫病、精神发育迟滞、智力低下、X连锁、与FRAXE相关、甲基丙二酸尿症、三好氏肌病、MLC1、肌肉萎缩症、伴随乳酸性酸中毒的肌病、强

直性肌营养不良、神经纤维瘤病、C型尼曼-皮克病、1型眼白化病、眼咽型肌营养不良、丙酸血症、视网膜色素变性、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑性共济失调、1型脊髓小脑性共济失调、脊髓肌肉性延髓萎缩、或乌谢尔综合征。

[1963] 在一些实施例中，反义寡核苷酸是参与RNA酶H介导的切割的寡核苷酸；例如，反义寡核苷酸以序列特异性方式与靶mRNA的一部分杂交，因此靶向mRNA用于由RNA酶H切割。在一些实施例中，反义寡核苷酸能够区别靶的野生型和突变型等位基因。在一些实施例中，反义寡核苷酸显著参与RNA酶H介导的突变型等位基因的切割，但参与RNA酶H介导的野生型等位基因的切割的程度要小得多(例如，不显著参与RNA酶H介导的靶的野生型等位基因的切割)。

[1964] 在各种实施例中，组合物包含脂质和核酸[作为非限制性例子：寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分]，其靶向亨廷顿基因。

[1965] 在各种实施例中，组合物包含脂质和核酸[作为非限制性例子：寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分]，其靶向亨廷顿基因的突变型等位基因。

[1966] 在各种实施例中，组合物包含脂质和核酸[作为非限制性例子：寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、免疫调节核酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分]，其能够区别亨廷顿基因的野生型和突变型等位基因。

[1967] HTT(亨廷顿基因)的各种寡核苷酸列于下表8中。

[1968]

表 8. 示例性 HTT 寡核苷酸。

WAVE ID	碱基序列	描述	立体化学	注释 1	注释 2
ONT-450	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*T*T*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	立体无规 Htt 序列	Htt SNP rs7685686
ONT-451 (WV-451)	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*ST*ST*SA*SA*ST*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC	SSSSSSSSSSSSSSSSSS	立体纯 Htt 序列 I	Htt SNP rs7685686
ONT-452	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*ST*ST*SA*SA*ST*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SC	SSSSSSSSSSSSSSSSSS	立体纯 Htt 序列 II	Htt SNP rs7685686
ONT-453	GGUGAUGACAAUUUAUUAAU	rGrGrUrGrArUrGrArCrArArUrUrUrArUrUrArArU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	针对 Htt 序列突变体的 RNA	Htt SNP rs7685686
ONT-454	GGUGAUGGCAAUUUAUUAAU	rGrGrUrGrArUrGrGrCrArArUrUrUrArUrUrArArU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	针对 Htt 序列野生型的 RNA	Htt SNP rs7685686
WV-902	UUUGGAAGUCUGCGCCCUUGUGCCC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrCrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	wtRNA	muHTTSNP 362307
WV-903	UUUGGAAGUCUGUGCCCUUGUGCCC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	mRNA	muHTTSNP 362307
WV-904	GGGCACAAGGGCACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO1 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307

[1969]

WV-905	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C* A*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO2 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-906	GCACAAGGGCAC AGACTTCC	G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A* C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO3 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-907	CACAAGGGCACA GACTTCCA	C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C* A*G*A*C*T*T*C*C*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO4 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-908	ACAAGGGCACA GACTTCCAA	A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A* G*A*C*T*T*C*C*A*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO5 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-909	CAAGGGCACAG ACTTCCAAA	C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G* A*C*T*T*C*C*A*A*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO6 全 DNA; 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-910	GGGCACAAGGG CACAGACTT	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*A *G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T *T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO7 5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-911	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G *G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T *C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO8 5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-912	GCACAAGGGCAC AGACTTCC	mG*mC*mA*mC*mA*A*G*G *G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C* C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO9 5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-913	CACAAGGGCACA GACTTCCA	mC*mA*mC*mA*mA*G*G*G *C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C* A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO10 5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-914	ACAAGGGCACA GACTTCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*G*G*C *A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO11 5-15 (2'-OMe-DNA); 立	muHTTSNP 362307

[1970]

		A		体无规 PS	
WV-915	CAAGGGCACAG ACTTCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A *C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A* A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO12 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-916	GGGCACAAGGG CACAGACUU	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*A *G*G*G*C*A*C*A*mG*mA* mC*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-917	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G *G*G*C*A*C*A*G*mA*mC* mU*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO14 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-918	GCACAAGGGCAC AGACUUCC	mG*mC*mA*mC*mA*A*G*G *G*C*A*C*A*G*A*mC*mU* mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO15 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-919	CACAAGGGCACA GACUUCCA	mC*mA*mC*mA*mA*G*G*G *C*A*C*A*G*A*C*mU*mU* mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO16 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-920	ACAAGGGCACA GACTUCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*G*G*C *A*C*A*G*A*C*T*mU*mC* mC*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO17 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	muHTTSNP 362307

[1971]

WV-921	CAAGGGCACAG ACTTCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A *C*A*G*A*C*T*T*mC*mC*mC*m A*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO18 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-922	GCACAAGGGCAC AGACUUCC	mG*mC*mA*mC*mA*mA*mG *mG*G*C*A*C*A*G*A*mC* mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO19 8-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-923	CACAAGGGCACA GACUUCCA	mC*mA*mC*mA*mA*mG*mG *G*C*A*C*A*G*A*mC*mU* mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO20 7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规 PS	muHTTSNP 362307
WV-924	ACAAGGGCACA GACUUCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*mG*G* C*A*C*A*G*A*mC*mU*mU* mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO21 6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规 PS; 在翼区中的 PO	muHTTSNP 362307
WV-925	CAAGGGCACAG ACUUCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A *C*A*G*A*mC*mU*mU*mC* mC*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO22 5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规 PS; 在翼区中的 PO	muHTTSNP 362307
WV-926	GCACAAGGGCAC AGACUUCC	mGmCmAmCmAmAmGmG*G *C*A*C*A*G*A*mCmUmUm	OOOOOOOXXX XXXXXOOOO	ASO23 8-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-	muHTTSNP 362307

[1972]

		CmC		OMe)；立体无规PS；在翼区中的PO
WV-927	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mCmAmCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmCmCmA	OOOOOOXXXXXXXXXOOOOO	ASO24 7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规PS；在翼区中的PO muHTTSNP 362307
WV-928	ACAAGGGCACAGACUUCCAA	mAmCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmCmCmCmAmA	OOOOOXXXXXXXXXOOOOO	ASO25 6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规PS；在翼区中的PO muHTTSNP 362307
WV-929	CAAGGGCACAGACUUCCAAA	mCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmCmCmAmAmA	OOOOXXXXXXXXXOOOOOO	ASO26 5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规PS；在翼区中的PO muHTTSNP 362307
WV-930	GGGCACAAGGGCACAGACUU	mGmGmGmCmA*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*mGmAmCmUmU	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	ASO27 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规PS；在翼区中的PO muHTTSNP 362307
WV-931	GGCACAAGGGC	mGmGmCmAmC*A*A*G*G*G	OOOOXXXXXX	ASO28 5-10-5 (2'- muHTTSNP

[1973]

	ACAGACUUC	*C*A*C*A*G*mAmCmUmUmC	XXXXXOOOO	OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规PS; 在翼区中的PO	362307
WV-932	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mGmCmAmCmA*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmCm C	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	ASO29 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规PS; 在翼区中的PO	muHTTSNP 362307
WV-933	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mCmAmCmAmA*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*mUmUmCmCm A	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	ASO30 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规PS; 在翼区中的PO	muHTTSNP 362307
WV-934	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	mAmCmAmAmG*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*mUmCmCmAm A	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	ASO31 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规PS; 在翼区中的PO	muHTTSNP 362307
WV-935	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	mCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*mCmCmAmAm A	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	ASO32 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体无规PS; 在翼区中的PO	muHTTSNP 362307

[1974]

WV-936	GGGCACAAGGG CACAGACTT	G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SA *SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*S G*SA*SC*ST*ST	SSSSSSSSSSS RSSSSS	ASO33 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 14	muHTTSNP 362307
WV-937	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	G*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG *SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*S A*SC*ST*ST*SC	SSSSSSSSSSR SSSSSS	ASO34 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 13	muHTTSNP 362307
WV-938	GCACAAGGGCAC AGACTTCC	G*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG *SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*S C*ST*ST*SC*SC	SSSSSSSSSRS SSSSSS	ASO35 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 12	muHTTSNP 362307
WV-939	CACAAGGGCACA GACTTCCA	C*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SG *SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*S T*ST*SC*SC*SA	SSSSSSSSSRSS SSSSSS	ASO36 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 11	muHTTSNP 362307
WV-940	ACAAGGGCACA GACTTCCAA	A*SC*SA*SA*SG*SG*SG*SC *SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*S T*SC*SC*SA*SA	SSSSSSSSRSSS SSSSSS	ASO37 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 10	muHTTSNP 362307
WV-941	CAAGGGCACAG ACTTCCAAA	C*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA *SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*S C*SC*SA*SA*SA	SSSSSSSRSSSS SSSSSS	ASO38 立体纯 DNA; 一个 Rp; 位置 9	muHTTSNP 362307
WV-944	UUUGGAAGUCU GCGCCCUUGUGC CC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGr CrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOO	HTT-rs362307 人	亨廷顿
WV-945	UUUGGAAGUCU GUGCCCUUGUGC CC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGr UrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOO	HTT-rs362307 人	亨廷顿

[1975]

WV-948	GAGCAGCTGCAA CCTGGCAA	G*A*G*C*A*G*C*T*G*C*A* A*C*C*T*G*G*C*A*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	HTT-rs362306	HTT-rs362306
WV-949	GGGCCAACAGCC AGCCTGCA	G*G*G*C*C*A*A*C*A*G*C* C*A*G*C*C*T*G*C*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	HTT-rs362268	HTT-rs362268
WV-950	GGUUGUUGCCA GGUUACAGCUG CUC	rGrGrUrUrGrUrUrGrCrCrArGr GrUrUrArCrArGrCrUrGrCrUrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO		HTT-rs362306
WV-951	GGUUGUUGCCA GGUUGCAGCUG CUC	rGrGrUrUrGrUrUrGrCrCrArGr GrUrUrGrCrArGrCrUrGrCrUrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO		HTT-rs362306
WV-952	GAGCAGCTGCAA CCTGGCAA	G*SA*SG*SC*SA*SG*SC*ST* SG*SC*SA*RA*SC*SC*ST*S G*SG*SC*SA*SA	SSSSSSSSSRSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 11 处的一个 Rp	HTT-rs362306
WV-953	AGCAGCTGCAAC CTGGCAAC	A*SG*SC*SA*SG*SC*ST*SG* SC*SA*RA*SC*SC*ST*SG*S G*SC*SA*SA*SC	SSSSSSSSSRSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 10 处的一个 Rp	HTT-rs362306
WV-954	GCAGCTGCAACC TGGCAACA	G*SC*SA*SG*SC*ST*SG*SC* SA*RA*SC*SC*ST*SG*SG*S C*SA*SA*SC*SA	SSSSSSSSRSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 9 处的一个 Rp	HTT-rs362306
WV-955	CAGCTGCAACCT GGCAACAA	C*SA*SG*SC*ST*SG*SC*SA* RA*SC*SC*ST*SG*SG*SC*S A*SA*SC*SA*SA	SSSSSSSRSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 8 处的一个 Rp	HTT-rs362306
WV-956	AGCTGCAACCTG GCAACAAC	A*SG*SC*ST*SG*SC*SA*RA *SC*SC*ST*SG*SG*SC*SA*S	SSSSSSRSSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 7	HTT-rs362306

[1976]

		A*SC*SA*SA*SC		处的一个 Rp	
WV-957	GCTGCAACCTGG CAACAACC	G*SC*ST*SG*SC*SA*RA*SC* SC*ST*SG*SG*SC*SA*SA*SC *SA*SA*SC*SC	SSSSSRSSSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 6 处的一个 Rp	HTT-rs362306
WV-958	CCUCCUGCAGGC UGGGUGUUGGC CC	rCrCrUrCrCrUrGrCrArGrGrCrU rGrGrGrUrGrUrUrUrGrGrCrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO		HTT-rs362268
WV-959	CCUCCUGCAGGC UGGCUGUUGGC CC	rCrCrUrCrCrUrGrCrArGrGrCrU rGrGrCrUrGrUrUrUrGrGrCrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO		HTT-rs362268
WV-960	GGGCCAACAGCC AGCCTGCA	G*SG*SG*SC*SC*SA*SA*SC* SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*S C*ST*SG*SC*SA	SSSSSSSSSRSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 11 处的一个 Rp	HTT-rs362268
WV-961	GGCCAACAGCCA GCCTGCAG	G*SG*SC*SC*SA*SA*SC*SA* SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST *SG*SC*SA*SG	SSSSSSSSSRSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 10 处的一个 Rp	HTT-rs362268
WV-962	GCCAACAGCCAG CCTGCAGG	G*SC*SC*SA*SA*SC*SA*SG* SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG *SC*SA*SG*SG	SSSSSSSSRSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 9 处的一个 Rp	HTT-rs362268
WV-963	CCAACAGCCAGC CTGCAGGA	C*SC*SA*SA*SC*SA*SG*SC* RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC *SA*SG*SG*SA	SSSSSSSRSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 8 处的一个 Rp	HTT-rs362268
WV-964	CAACAGCCAGCC TGCAGGAG	C*SA*SA*SC*SA*SG*SC*RC *SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*S	SSSSSSRSSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 7	HTT-rs362268

[1977]

		A*SG*SG*SA*SG		处的一个 Rp	
WV-965	AACAGCCAGCCT GCAGGAGG	A*SA*SC*SA*SG*SC*RC*SA *SG*SC*SC*ST*SG*SC*SA*S G*SG*SA*SG*SG	SSSSSRSSSSSSS SSSSSS	立体纯 PS DNA；在位置 6 处的一个 Rp	HTT-rs362268
WV-973	GGCCUUUCACUA CUCCUACTT	rGrGrCrCrUrUrUrCrArCrUrArC rUrCrCrUrArCTT	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	siRNA（关于 psiCHECK2 质粒中的海肾萤光素酶的+对照）反义链	Htt
WV-974	GUAGGAGUAGU GAAAGGCCTT	rGrUrArGrGrArGrUrArGrUrGr ArArArGrGrCrCTT	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	siRNA（关于 psiCHECK2 质粒中的海肾萤光素酶的+对照）有义链	Htt SNP rs362268
WV-975	GTAGGAGTAGTG AAAGGCCA	G*T*A*G*G*A*G*T*A*G*T* G*A*A*A*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	ASO（关于 psiCHECK2 质粒中的海肾萤光素酶的+对照）	Htt SNP rs362268
WV-982	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	G*SC*SA*SG*SG*SG*SC*SA *SC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*S A*SC*RA*SG*SA	SSSSSSSSSSSS SSSRSS	朝向 3'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 3	Htt rs362307
WV-983	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	C*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC* SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*S C*RA*SG*SA*SC	SSSSSSSSSSSS SSRSSS	朝向 3'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 2	Htt rs362307

[1978]

WV-984	AGGGCACAAGG GCACAGACT	A*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA *SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*R A*SG*SA*SC*ST	SSSSSSSSSSSS SRSSSS	朝向 3'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 1	Htt rs362307
WV-985	AAGGGCACAGA CTTCCAAAG	A*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC *RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC*S C*SA*SA*SA*SG	SSSSSSSRSSSSS SSSSSS	朝向 5'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 1	Htt rs362307
WV-986	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	A*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA *SG*SA*SC*ST*ST*SC*SC*S A*SA*SA*SG*SG	SSSSSSRSSSSSS SSSSSS	朝向 5'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 2	Htt rs362307
WV-987	GGGCACAGACTT CCAAAGGC	G*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG *SA*SC*ST*ST*SC*SC*SA*S A*SA*SG*SG*SC	SSSSSRSSSSSSS SSSSSS	朝向 5'扩展 3 nt 的 Htt 序列 307 实例 3	Htt rs362307
WV-1001	GAGCAGCTGCAA CCTGGCAA	G*A*G*C*A*G*C*T*G*C*A* A*C*C*T*G*G*C*A*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1002	AGCAGCTGCAAC CTGGCAAC	A*G*C*A*G*C*T*G*C*A*A* C*C*T*G*G*C*A*A*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1003	GCAGCTGCAACC TGGCAACA	G*C*A*G*C*T*G*C*A*A*C* C*T*G*G*C*A*A*C*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1004	CAGCTGCAACCT GGCAACAA	C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C* T*G*G*C*A*A*C*A*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1005	AGCTGCAACCTG GCAACAAC	A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T* G*G*C*A*A*C*A*A*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1006	GCTGCAACCTGG CAACAACC	G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G* G*C*A*A*C*A*A*C*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	所有 DNA; 立体无规 PS	HTT-rs362306

[1979]

WV-1007	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1008	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1009	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1010	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mC*mA*mG*mC*mU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1011	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mA*mG*mC*mU*mG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1012	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mG*mC*mU*mG*mC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1013	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*mG*mG*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1014	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mG*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS	HTT-rs362306

[1980]

WV-1015	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1016	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mC*mA*mG*mC*mU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*mA*mA*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1017	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mA*mG*mC*mU*mG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*mA*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1018	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mG*mC*mU*mG*mC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*mC*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1019	GAGCAGCTGCAACCUGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*mU*mG*mG*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1020	GAGCAGCTGCAACCUGGCAA	mGmAmGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*mUmGmGmCmAmA	OOOOOOXXXXXXXXXOOOOO	7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS; 翼区中的 PO HTT-rs362306
WV-1021	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mG*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS HTT-rs362306
WV-1022	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mAmGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mGmCmAmA	OOOOOXXXXXXXXXXOOOO	6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; HTT-rs362306

[1981]

		mC		立体无规 PS；在翼区中的 PO	
WV-1023	GCAGCTGCAACCUGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*mU*mG*mG*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362306
WV-1024	GCAGCTGCAACCUGGCAACA	mGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*mUmGmGmCmAmAmC mA	OOOOXXXXXXXXXXOOOOOO	5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1025	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mGmAmGmCmA*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*mGmGmCmAm A	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1026	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mAmGmCmAmG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mGmCmAmAm C	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1027	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mGmCmAmGmCT*G*C*A*A*C*C*T*G*G*mCmAmAmCmA	OOOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1028	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mCmAmGmCmU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*mAmAmCmAm A	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在	HTT-rs362306

[1982]

				翼区中的 PO	
WV-1029	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mAmGmCmUmG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*mAmCmAmAmC	OOOOXXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1030	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mGmCmUmGmC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*mCmAmAmCmC	OOOOXXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362306
WV-1031	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	G*G*G*C*C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1032	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	G*G*C*C*C*A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1033	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	G*C*C*C*A*A*C*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1034	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	C*C*C*A*A*C*C*A*A*G*C*C*C*C*A*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1035	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	C*A*A*C*C*A*A*G*C*C*C*C*A*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*G*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1036	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	A*A*C*C*A*A*G*C*C*C*C*A*A*G*C*C*C*C*T*G*C*C*A*A*G*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	所有 DNA；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1037	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	mG*mG*mG*mC*mC*A*A*C*A*A*G*C*C*C*A*A*G*C*C*C*T*G*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)；立体无规 PS	HTT-rs362268

[1983]

WV-1038	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	mG*mG*mC*mC*mC*mA*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1039	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1040	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mC*mC*mA*mA*mC*A*G*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1041	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mC*mA*mA*mC*mC*mA*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*G*G*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1042	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mA*mA*mC*mC*mA*mG*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*G*G*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA); 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1043	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	mG*mG*mG*mC*mC*mC*A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*mC*mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1044	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	mG*mG*mC*mC*mC*mA*A*C*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*mU*mG*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1045	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*mG*mC*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; 立体无规 PS	HTT-rs362268

[1984]

WV-1046	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mC*mC*mA*mA*mC*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*mC*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1047	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mC*mA*mA*mC*mA*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1048	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mA*mA*mC*mA*mG*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*mG*mG*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1049	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mG*mG*mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*mC*mC*mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1050	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mGmGmGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*mCmCmUmGmCmA	OOOOOOXXXXXXXXXOOOOO	7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1051	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*mU*mG*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS	HTT-rs362268
WV-1052	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mGmGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*mUmGmCmAmG	OOOOOXXXXXXXXXXOOOO	6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-	GCCAACAGCCAG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*	XXXXXXXXXX	5-7-8 (2'-OMe-	HTT-

[1985]

1053	CCUGCAGG	C*C*A*G*mC*mC*mU*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXX	DNA-2'-OMe）；立体无规 PS	rs362268
WV-1054	GCCAACAGCCAGCCUGCAGG	mGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*mCmCmUmGmCmAmGmG	OOOOXXXXXXXXOOOOOOO	5-7-8 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1055	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mGmGmGmCmC*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*mCmUmGmCmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1056	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mGmGmCmCmCmA*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*mUmGmCmAmG	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1057	GCCAACAGCCAGCCCTGCAGG	mGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*mGmCmAmGmG	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1058	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mCmCmAmAmC*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*mCmAmGmGmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；立体无规 PS；在翼区中的 PO	HTT-rs362268
WV-1059	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mCmAmAmCmA*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*mAmGmGmAm	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 （2'-OMe-DNA-2'-OMe）；HTT-rs362268	

[1986]

		G		立体无规 PS；在翼区中的 PO	
WV-1060	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mAmAmCmAmG*C*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*mGmGmAmGmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO：HTT-rs362268	HTT-rs362268
WV-1061	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mG*mU*mA*mG*mG*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*mG*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 立体无规 PS：关于 HTT-+ve psiCHECK2 的荧光素酶对照；WV-975 类似物	rs362268
WV-1062	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mGmUmAmGmG*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*mGmGmCmCmA	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO：关于 psiCHECK2 的荧光素酶对照；WV-975 类似物	HTT 对照 +ve
WV-1063	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mG*mU*mA*mG*mG*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*G*G*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)；立体无规	HTT 对照

[1987]

		*A		PS：关于+ve psiCHECK2 的荧光素酶对照；WV-975 类似物
WV-1064	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mC*mU*mC*mU*mU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*mG*mG*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 立体无规 PS：关于 psiCHECK2 的阴性荧光素酶对照；ONT-67 类似物 HTT 对照
WV-1065	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mCmUmCmUmU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*mGmGmAmCmA	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体无规 PS；在翼区中的 PO：关于 psiCHECK2 的阴性荧光素酶对照；ONT-67 类似物 HTT 对照
WV-1066	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mC*mU*mC*mU*mU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*G*G*A*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)；立体无规 PS：关于 psiCHECK2 的阴性荧光素酶对照 HTT 对照

[1988]

				照；ONT-67 类似物
WV-1067	GGGCACAAGGG CACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*G*G*G* C*d2AP*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全 DNA 立体无规；P13（2-氨基嘌呤）：HTT 对照 rs362307；WV-904 类似物
WV-1068	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C* d2AP*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全 DNA 立体无规；P12（2-氨基嘌呤）：rs362307 rs362307；WV-905 类似物
WV-1069	GCACAAGGGCAC AGACTTCC	G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*d2 AP*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全 DNA 立体无规；P11（2-氨基嘌呤）：rs362307 rs362307；WV-906 类似物
WV-1070	GGGCACAAGGG CACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*G*G*G* C*dDAP*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全 DNA 立体无规；P13（2;6-二氨基嘌呤）：rs362307 rs362307；WV-904 类似物
WV-1071	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C* dDAP*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全 DNA 立体无规；P12（2;6-二 rs362307

[1989]

					氨基嘌呤）：rs362307；WV-905类似物
WV-1072	GCACAAGGGCAC AGACTTCC	G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*dD AP*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全DNA立体无规；P12（2;6-二氨基嘌呤）：rs362307；WV-906类似物	
WV-1073	GAGCCUUUGGA AGUCUGCGCCCU UGUGCCCUGCCU	rGrArGrCrCrUrUrUrGrGrArAr GrUrCrUrGrCrGrCrCrCrUrUrGr UrGrCrCrCrUrGrCrCrU	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO	wtRNA	rs362307
WV-1074	GAGCCUUUGGA AGUCUGUGCCCU UGUGCCCUGCCU	rGrArGrCrCrUrUrUrGrGrArAr GrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGr UrGrCrCrCrUrGrCrCrU	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOO	muRNA	rs362307
WV-1075	CACACGGGCACA GACUUCCAA	rCrArCrArCrGrGrGrCrArCrArG rArCrUrUrCrCrArA	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	反义链：阴性对照：Curr. Bio. 第19卷No 9；776	rs362307
WV-1076	GGAAGUCUGUG CCCGUGUGCC	rGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCr CrCrGrUrGrUrGrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	有义链：阴性对照：Curr. Bio. 第19卷No 9；777：注释：作为rGrGrArArGrUrCr	rs362307

[1990]

				UrGrUrGrCrCrCr GrUrGrUrUrCrC 不正确地添加到数据库的较早版本中
WV-1077	AUUAAUAAATTG TCATCACC	mA*SmU*SmU*SmA*SmA*S mU*SA*SA*SA*ST*ST*SG*S T*SC*RA*ST*SmC*SmA*SmC *SmC	SSSSSSSSSSSSS RSSSSS	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体：WV-451686的类似物 HTTrs7685
WV-1078	AUUAAUAAATTG TCATCACC	mA*RmU*RmU*RmA*RmA*R mU*SA*SA*SA*ST*ST*SG*S T*SC*RA*ST*SmC*RmA*Rm C*RmC	RRRRRSSSSSSS SRSSRRR	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体：WV-451686的类似物 HTTrs7685
WV-1079	AUUAAUAAATTG TCATCACC	mA*SmU*SmU*SmA*SmA*S mU*SmA*SmA*SA*ST*ST*SG *ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*S C	SSSSSSSSSSSSS RSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA)半聚体：WV-451的类似物 HTTrs7685 686
WV-1080	AUUAAUAAATTG TCATCACC	mA*RmU*RmU*RmA*RmA*R mU*RmA*RmA*SA*ST*ST*S G*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC* SC	RRRRRRSSSSS SRSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA)半聚体：WV-451的类似物 HTTrs7685 686
WV-1081	AUUAAUAAATTG TCATCACC	mAmUmUmAmAmUmAmA*S A*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST* SC*SA*SC*SC	OOOOOOOSSSS SSRSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA)半聚体；PO 翼区：WV-686 HTTrs7685

[1991]

				451 的类似物	
WV-1082	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mAmUmUmAmAmU*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmCmC	OOOOOSSSSSSSSRSSOOO	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) ; PO 翼区： 451 的类似物 WV-686	HTTrs7685
WV-1083	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*SmUmUmAmAmU*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*SmC	SOOOOSSSSSSSSRSSOOS	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体： 的类似物 WV-451	HTTrs7685 686
WV-1084	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*RmUmUmAmAmU*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*RmC	ROOOOSSSSSSSSRSSOOR	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体： 的类似物 WV-451	HTTrs7685 686
WV-1085	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmC*SmU*SmU*SmC	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体： WV-905 和 WV-937 的类似物	HTTrs3623 07
WV-1086	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmC*RmU*RmU*RmC	RRRRSSSSSSSSSRSSRRRR	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体： WV-905 和 WV-937 的类似物	HTTrs3623 07
WV-	GGCACAAGGGC	mGmGmCmAmC*SA*SA*SG*	OOOOSSSSSSSSS	5-10-5 (2'-OMe-	HTTrs3623

[1992]

1087	ACAGACUUC	SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmUmC	RSSOOOO	DNA-2'-OMe) ；07 PO 翼区： WV-905 和 WV-937 的类似物	
WV-1088	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmA*SmG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) 半聚体： WV-905 和 WV-937 的类似物	HTTrs3623 WV-07
WV-1089	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*RmA*RmA*RmG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	RRRRRRSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) 半聚体： WV-905 和 WV-937 的类似物	HTTrs3623 WV-07
WV-1090	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mGmGmCmAmCmAmAmG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	OOOOOOOSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) 半聚体； PO 翼区： WV-905 和 WV-937 的类似物	HTTrs3623 WV-07
WV-1091	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*RmC	ROOOSSSSSSSSSRSSOOOR	8-12 (2'-OMe-DNA) 缺口聚体 PO 翼区： WV-905 和 WV-937 的类似物：作为 gsSgcacsSdAsSdAsSdGsSdGsSdGsS	HTTrs3623 07

[1993]

				dCsSdAsSdCsRdA sSdGsSacuusSc 不正确地添加到数据库的较早版本中
WV-1092	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS	8-12 (2'-OMe-DNA) 缺口聚体 PO 翼区：WV-905 和 WV-937 的类似物 HTTrs3623 07
WV-1183	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	G*C*A*G*G*G*C*A*C*A*A* G*G*G*C*A*C*A*G*A	XXXXXXXXX XXXXXXXXX	硫代磷酸酯 DNA；立体无规 亨廷顿 rs362307
WV-1184	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	mG*mC*mA*mG*mG*G*C*A *C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G *A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体 亨廷顿 rs362307
WV-1185	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	mGmCmAmGmG*G*C*A*C*A *A*G*G*C*A*C*A*G*A	OOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) 半聚体；PO 翼区 亨廷顿 rs362307
WV-1186	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	mG*mC*mA*mG*mG*mC *A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A *G*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	7-13 (2'-OMe-DNA)半聚体 亨廷顿 rs362307
WV-1187	GCAGGGCACAA GGGCACAGA	mGmCmAmGmGmGmC*A*C* A*A*G*G*C*A*C*A*G*A	OOOOOOXXXX XXXXXXXXX	7-13 (2'-OMe-DNA) 半聚体；PO 翼区 亨廷顿 rs362307

[1994]

WV-1188	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	C*A*G*G*G*C*A*C*A*A*G* G*G*C*A*C*A*G*A*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	硫代磷酸酯DNA；立体无规	亨廷顿rs362307
WV-1189	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	mC*mA*mG*mG*mG*C*A*C* A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A* C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿rs362307
WV-1190	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	mCmAmGmGmG*C*A*C*A*A *G*G*G*C*A*C*A*G*A*C	OOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1191	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	mC*mA*mG*mG*mG*mC*mA *C*A*A*G*G*G*C*A*mC*m A*mG*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	7-13 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿rs362307
WV-1192	CAGGGCACAAG GGCACAGAC	mCmAmGmGmGmCmA*C*A* A*G*G*G*C*A*mCmAmGmA mC	OOOOOOXXXX XXXXXOOOO	7-13 (2'-OMe-DNA)半聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1193	AGGGCACAAGG GCACAGACT	A*G*G*G*C*A*C*A*A*G*G* G*C*A*C*A*G*A*C*T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	硫代磷酸酯DNA；立体无规	亨廷顿rs362307
WV-1194	AGGGCACAAGG GCACAGACT	mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A *A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C *T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿rs362307
WV-1195	AGGGCACAAGG GCACAGACT	mAmGmGmGmC*A*C*A*A*G *G*G*C*A*C*A*G*A*C*T	OOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1196	AGGGCACAAGG GCACAGACU	mA*mG*mG*mG*mC*mA*mC *A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	7-12-1 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺	亨廷顿rs362307

[1995]

		*C*mU		口聚体	
WV-1197	AGGGCACAAGGGCACAGACU	mAmGmGmGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*mU	OOOOOOXXXXXXXXXXXX	7-12-1 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体；PO 翼区	亨廷顿 rs362307
WV-1198	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	硫代磷酸酯 DNA；立体无规	亨廷顿 rs362307
WV-1199	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿 rs362307
WV-1200	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGmG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	OOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) 半聚体；PO 翼区	亨廷顿 rs362307
WV-1201	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体	亨廷顿 rs362307
WV-1202	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGmG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*mCmAmAmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体；PO 翼区	亨廷顿 rs362307
WV-1203	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*mC*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体	亨廷顿 rs362307
WV-1204	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*mCmCmAmAmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOOO	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体；PO 翼区	亨廷顿 rs362307

[1996]

WV-1205	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C* T*T*C*C*A*A*A*G*G	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	硫代磷酸酯DNA；立体无规	亨廷顿rs362307
WV-1206	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A *G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G *G	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿rs362307
WV-1207	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mAmGmGmGmC*A*C*A*G*A *C*T*T*C*C*A*A*A*G*G	OOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA)半聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1208	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A *G*A*C*T*T*C*C*mA*mA*m A*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA)缺口聚体	亨廷顿rs362307
WV-1209	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mAmGmGmGmC*A*C*A*G*A *C*T*T*C*C*mAmAmAmGm G	OOOOXXXXXX XXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA)缺口聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1210	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*G *A*C*T*T*C*mC*mA*mA*m A*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA)缺口聚体	亨廷顿rs362307
WV-1211	AGGGCACAGACT TCCAAAGG	mAmGmGmG*C*A*C*A*G*A *C*T*T*C*mCmAmAmAmGm G	OOOXXXXXXX XXXXOOOOO	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA)缺口聚体；PO翼区	亨廷顿rs362307
WV-1212	GGGCACAGACTT CCAAAGGC	G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T* T*C*C*A*A*A*G*G*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	硫代磷酸酯DNA；立体无规	亨廷顿rs362307
WV-1213	GGGCACAGACTT CCAAAGGC	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*G *A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	4-16 (2'-OMe-DNA)半聚体	亨廷顿rs362307

[1997]

		*C			
WV-1214	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mGmGmGmCmA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G*C	OOOOXXXXXXXXXXXXXX	4-16 (2'-OMe-DNA) 半聚体；PO 翼区	亨廷顿rs362307
WV-1215	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*mA*mA*mA*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体	亨廷顿rs362307
WV-1216	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mGmGmGmCmA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*mAmAmGmGmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) 缺口聚体；PO 翼区	亨廷顿rs362307
WV-1234	GGCACAAGGGCACAGACUTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mU*BrdU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体；一个 dU Br-rs362307	HTT-
WV-1235	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*BrdU*BrdU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 缺口聚体；两个 dU Br-rs362307	HTT-
WV-1497	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	WV-1092 的立体无规形式	HTTrs3623 07
WV-1508	AUUAAUAAAATTGTCATCACC	A*SmUmUmAmAmU*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*SC	SOOOOSSSSSSSSRSSOOS	1-5-10-3-1 (DNA/2'-OMe) 缺口聚体：：WV-1686	HTTrs7685

[1998]

				1083 的类似物	
WV-1509	AUUAAUAAATTG TCATCACC	A*mUmUmAmAmU*A*A*A*T *T*G*T*C*A*T*mCmAmC*C	XOOOOXXXXX XXXXXXOOX	1-5-10-3-1 (DNA/2'-OMe) 缺口聚体：第 1 个和最后一个 PS：：WV-1083 的类似物	HTTrs7685 686
WV-1510	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	G*SmGmCmAmC*SA*SA*SG* SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*S mAmCmUmU*SC	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS	1-4-10-4-1 (DNA/2'-OMe) 缺口聚体：：WV-07 1092 的类似物	HTTrs3623 07
WV-1511	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	G*mGmCmAmC*A*A*G*G*G *C*A*C*A*G*mAmCmUmU* C	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	1-4-10-4-1 (DNA/2'-OMe) 缺口聚体：第 1 个和最后一个 PS：：WV-1092 的类似物	HTTrs3623 07
WV-1654	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	Geo*Geo*m5Ceo*Aeo*m5Ceo* A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*Ae o*m5Ceo*Teo*Teo*m5Ceo	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5；2'-OMOE 缺口聚体；全 PS	HTTrs3623 07
WV-1655	GGCACAAGGGC ACAGACTTC	Geo*Geom5CeoAeom5Ceo*A* A*G*G*G*C*A*C*A*G*Aeom 5CeoTeoTeo*m5Ceo	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	5-10-5；2'-OMOE 缺口聚体：第 1 个和最后一个 PS：翼区的剩余	HTTrs3623 07

[1999]

			部分为 PO	
WV-1656	CTCAGTAACATT GACACCAC	m5Ceo*Teo*m5Ceo*Aeo*Geo* T*A*A*C*A*T*T*G*A*C*Aeo *m5Ceo*m5Ceo*Aeo*m5Ceo	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5；2'-OMOE 缺口聚体；全 PS 亨廷顿
WV-1657	CUCAGTAACATT GACACCAC	mC*mU*mC*mA*mG*T*A*A* C*A*T*T*G*A*C*mA*mC*m C*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5 ； 2'-OMe 缺口聚体；全 PS 亨廷顿
WV-1788	GGCACAAGGGC ACAGACUTC	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G* G*C*A*C*A*G*mAmCmU*Br dU*mC	XOOOXXXXXX XXXXXOOXX	5/10/5 2'Ome 缺口聚体 BrdU PO 翼区 HTT
WV-1789	CTCAGTAACATT GACACCAC	mC*BrdU*mC*mA*mG*T*A* A*C*A*T*T*G*A*C*mA*mC* mC*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5/10/5 2'Ome 缺口聚体 BrdU HTT
WV-1790	CTCAGTAACATT GACACCAC	mC*BrdU*mCmAmG*T*A*A* C*A*T*T*G*A*C*mAmCmCm A*mC	XXOOXXXXXX XXXXXOOOX	5/10/5 2'Ome 缺口聚体 BrdU PO 翼区 HTT
WV-1799	GAAGUCUGUGC CCUUGUGCC	rGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrC rUrUrGrUrGrCrC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOO	与 WV1092 互补的 RNA HTT
WV-2022	GGCACAAGGGC ACAGACUTC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG *SmAmCmU*SBrdU*SmC	SOOOSSSSSSS RSSOOSS	WV-1092 的 BrdU 形式 HTTrs362307
WV-2023	TGTCATCACCAG AAAAAGUC	T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A* G*A*A*A*mA*mA*mG*mU* mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	15-5 半聚体完全 PS rs7685686 (A/G)

[2000]

WV-2024	UTGTCATCACCAGAAAAAGU	mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*mA*mA*mA*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	1-14-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2025	TTGTCATCACCAGAAAAAGU	T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*mA*mA*mA*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	15-5 半聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2026	AUTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*mA*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	2-13-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2027	ATTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*mA*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	1-14-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2028	AAUTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	3-12-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2029	AATTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	2-13-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2030	AAATTGTCATCACCAGAAAA	mA*mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	3-12-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2031	AAAUTGTCATCACCAGAAAA	mA*mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	4-11-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)

[2001]

WV-2032	UAAAUTGTCATC ACCAGAAA	mU*mA*mA*mA*mU*T*G*T* C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA* mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-11-4 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2033	UAAAUTGTCATC ACCAGAAA	mU*mA*mA*mA*mU*T*G*T* C*A*T*C*A*C*C*mA*mG*m A*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2034	AUAAATTGTCAT CACCAGAA	mA*mU*mA*mA*mA*T*T*G* T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG* mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-11-4 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2035	AUAAATTGTCAT CACCAGAA	mA*mU*mA*mA*mA*T*T*G* T*C*A*T*C*A*C*mC*mA*m G*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2036	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*m G*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-12-3 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2037	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*C*mC*mA* mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-11-4 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2038	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*mC*mC*m A*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-10-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2039	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T *T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*m A*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)

[2002]

WV-2040	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T *T*G*T*C*A*T*C*A*C*mC* mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-12-3 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2041	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T *T*G*T*C*A*T*C*A*mC*mC *mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-11-4 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2042	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T *T*G*T*C*A*T*C*mA*mC*m C*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-10-5 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2043	UUAAUAAATTGT CATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A *T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C* mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2044	UUAAUAAATTGT CATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A *T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*m C*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2045	UUAAUAAATTGT CATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A *T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC* mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-12-3 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2046	UUAAUAAATTGT CATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A *T*T*G*T*C*A*T*C*mA*mC *mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-11-4 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2047	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A *A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C* C	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-15 半聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)

[2003]

WV-2048	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A *A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C* mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2049	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A *A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*m C*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2050	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A *A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA* mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-12-3 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2051	UAUUAATAAATT GTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*T*A *A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A* C	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-15 半聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2052	UAUUAATAAATT GTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*T*A *A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A* mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2053	UAUUAATAAATT GTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*T*A *A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*m A*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2054	CUAUUAATAAAT TGTCATCA	mC*mU*mA*mU*mU*A*A*T* A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C* A	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-15 半聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2055	CUAUUAATAAAT TGTCATCA	mC*mU*mA*mU*mU*A*A*T* A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C* mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体完全 PS	rs7685686 (A/G)

[2004]

WV-2056	ACUAUTAATAAA TTGTCATC	mA*mC*mU*mA*mU*T*A*A* T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	5-15 半聚体完全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2057	TGTCATCACCAG AAAAAGUC	T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*C*A* G*A*A*A*mAmAmGmU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXOOOOX	15-5 半聚体在每个末端上以及在dN-mN 和 dN-dN之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2058	UTGTCATCACCA GAAAAAGU	mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C *A*G*A*A*mAmAmAmG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXOOOOX	1-14-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2059	TTGTCATCACCA GAAAAAGU	T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*C*A *G*A*A*mAmAmAmG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXOOOOX	15-5 半聚体在每个末端上以及在dN-mN 和 dN-dN之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2060	AUTGTCATCACC AGAAAAAG	mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A* C*C*A*G*A*mAmAmAmA*m G	XXXXXXXXXX XXXXXOOOOX	2-13-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2061	ATTGTCATCACC AGAAAAAG	mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C *C*A*G*A*mAmAmAmA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXOOOOX	1-14-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个	rs7685686 (A/G)

[2005]

				个 PS	
WV-2062	AAUTGTCATCAC CAGAAAAA	mA*mAmU*T*G*T*C*A*T*C *A*C*C*A*G*mAmAmAmA* mA	XOXXXXXXXX XXXXXOOOX	3-12-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2063	AATTGTCATCAC CAGAAAAA	mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C* A*C*C*A*G*mAmAmAmAmA*m A	XXXXXXXXXX XXXXXOOOX	2-13-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2064	AAATTGTCATCA CCAGAAAA	mA*mAmA*T*T*G*T*C*A*T *C*A*C*C*A*mGmAmAmA* mA	XOXXXXXXXX XXXXXOOOX	3-12-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2065	AAAUTGTCATCA CCAGAAAA	mA*mAmAmU*T*G*T*C*A*T *C*A*C*C*A*mGmAmAmA* mA	XOOXXXXXXX XXXXXOOOX	4-11-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2066	UAAAUTGTCATC ACCAGAAA	mU*mAmAmAmU*T*G*T*C* A*T*C*A*C*C*A*mGmAmA* mA	XOOOXXXXXX XXXXXXOOX	5-11-4 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和	rs7685686 (A/G)

[2006]

				dN-dN 之间的 1 个 PS
WV-2067	UAAAUTGTCATC ACCAGAAA	mU*mAmAmAmU*T*G*T*C* A*T*C*A*C*C*mAmGmAmA *mA	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	5-10-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2068	AUAAATTGTCAT CACCAGAA	mA*mUmAmAmA*T*T*G*T* C*A*T*C*A*C*C*mAmGmA* mA	XOOOXXXXXX XXXXXXOOX	5-11-4 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2069	AUAAATTGTCAT CACCAGAA	mA*mUmAmAmA*T*T*G*T* C*A*T*C*A*C*mCmAmGmA* mA	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	5-10-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2070	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mAmUmAmA*A*T*T*G* T*C*A*T*C*A*C*C*mAmG* mA	XOOOXXXXXX XXXXXXXOX	5-12-3 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2071	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mAmUmAmA*A*T*T*G* T*C*A*T*C*A*C*mCmAmG*	XOOOXXXXXX XXXXXXOOX	5-11-4 缺口聚体在每个末端上以 rs7685686 (A/G)

[2007]

	mA			及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS
WV-2072	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*mAmUmAmA*A*T*T*G* T*C*A*T*C*A*mCmCmAmG* mA	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	5-10-5 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2073	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*m G	XOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2074	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*C*mCmA* mG	XOOOXXXXXX XXXXXXXOX	5-12-3 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-2075	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T* G*T*C*A*T*C*A*mCmCmA* mG	XOOOXXXXXX XXXXXXOOX	5-11-4 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS rs7685686 (A/G)
WV-	UAAUAAATTGTC	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T*	XOOOXXXXXX	5-10-5 缺口聚体 rs7685686

[2008]

2076	ATCACCAG	G*T*C*A*T*C*mAmCmCmA*mG	XXXXXOOOX	在每个末端上以及在dN-mN和dN-dN之间的1个PS	rs7685686 (A/G)
WV-2077	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体在每个末端上以及在dN-mN和dN-dN之间的1个PS	rs7685686 (A/G)
WV-2078	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*mC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体在每个末端上以及在dN-mN和dN-dN之间的1个PS	rs7685686 (A/G)
WV-2079	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*mCmC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOX	5-12-3 缺口聚体在每个末端上以及在dN-mN和dN-dN之间的1个PS	rs7685686 (A/G)
WV-2080	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mAmCmC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOX	5-11-4 缺口聚体在每个末端上以及在dN-mN和dN-dN之间的1个PS	rs7685686 (A/G)

[2009]

WV-2081	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A* T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C	XOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 半聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2082	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A* T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*mC	XOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2083	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A* T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC*m C	XOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2084	AUUAATAAATTG TCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A* T*T*G*T*C*A*T*C*mAmC*m C	XOOOXXXXXX XXXXXXXOX	5-12-3 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2085	UAUUAATAAATT GTCATCAC	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A* A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C	XOOOXXXXXX XXXXXXXXX	5-15 半聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-	UAUUAATAAATT	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A*	XOOOXXXXXX	5-14-1 缺口聚体	rs7685686

[2010]

2086	GTCATCAC	A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC	XXXXXXXXX	在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	(A/G)
WV-2087	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2088	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mUmAmUmU*A*A*T*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-15 半聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2089	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mUmAmAmUmU*A*A*T*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 缺口聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2090	ACUAUTAATAAATTGTCATC	mA*mCmUmAmAmU*T*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-15 半聚体在每个末端上以及在 dN-mN 和 dN-dN 之间的 1 个 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2163	GACUUUUUCUGGUGAUGGCAAU	rGrArCrUrUrUrUrUrCrUrGrGrUrGrArArUrGrGrCrArArUrUrUrA	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO	HTT rs7685686	HTT rs7685686

[2011]

	UUAUUAAUAG	rUrUrArArUrArG	OOOOOOOOOO		
WV-2164	GACUUUUUCUG GUGAUGACAAU UUAUUAAUAG	rGrArCrUrUrUrUrUrCrUrGrGr UrGrArUrGrArCrArArUrUrUrA rUrUrArArUrArG	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	HTT rs7685686	HTT rs7685686
WV-2269	UAAAUTGTCATC ACCAGAAA	mU*SmAmAmAmU*ST*SG*S T*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SC* SmAmGmAmA*SmA	SOOOSSSSSRSS SSSOOOS	5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1686 (PS/PO)	HTTrs7685
WV-2270	AUAAATTGTCAT CACCAGAA	mA*SmUmAmAmA*ST*ST*S G*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC* SmCmAmGmA*SmA	SOOOSSSSSSRS SSSOOOS	5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1686 (PS/PO)	HTTrs7685
WV-2271	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*S T*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA* SmCmCmAmG*SmA	SOOOSSSSSSSR SSSOOOS	5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1686 (PS/PO)	HTTrs7685
WV-2272	UAAUAAATTGTC ATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*S T*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC* SmAmCmCmA*SmG	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS	5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1686 (PS/PO)	HTTrs7685
WV-2374	AAUAAATTGTCA TCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*S T*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*	SOOOSSSSSSSR SSSSOOS	WV-2071 5-11-4-2'-OMe-DNA-2'-686	HTTrs7685

[2012]

		SC*SmCmAmG*SmA		OMe 缺口聚体 1-3-12-2-1 (PS/PO)的 P10 立体纯类似物
WV-2375	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SmCmCmA*SmG	SOOOSSSSSSSSRSSSOOS	WV-20755-11-4 2'-OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-12-2-1 (PS/PO)686 的 P11 立体纯类似物 HTTrs7685
WV-2377	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*mCmAmCmA*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmC*mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	WV-932 5-10-5 2'-OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体和 1-3-11-3-1 07 (PS/PO)的 P11 立体无规类似物 HTTrs3623
WV-2378	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*SmCmAmCmA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SmCmUmUmC*SmC	SOOOSSSSSSSSRSSSOOOS	WV-932 5-10-5 2'-OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体和 1-3-11-3-1 07 (PS/PO)的 P11 立体无规类似物 HTTrs3623
WV-2379	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*mAmCmAmA*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*mUmUmCmC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	WV-933 5-10-5 2'-OMe-DNA-2'- 07 HTTrs3623

[2013]

		*mA		OMe 缺口聚体和1-3-11-3-1 (PS/PO)的 P10 立体无规类似物
WV-2380	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*SmAmCmAmA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*SmUmUmCmC*SmA	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS	WV-933 5-10-5 2'-OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体和1-3-11-3-1 (PS/PO)的 P10 立体纯类似物 HTTrs3623 07
WV-2416	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*SmAmAmAmU*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC*SmAmGmAmA*SmA	SOOOSSSSRSSSSSSOOS	P8 5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTTrs7685 686
WV-2417	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*SmUmAmAmA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SmCmAmGmA*SmA	SOOOSSSSSRSSSSOOOS	P9 5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTTrs7685 686
WV-2418	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SmCmCmAmG*SmA	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS	P10 5-10-5 2' OMe-DNA-2'-OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTTrs7685 686
WV-2419	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	P11 5-10-5 2'-OMe-DNA-2' HTTrs7685 686

[2014]

		SmAmCmCmA*SmG		OMe 缺口聚体 1-3-11-3-1 (PS/PO)	
WV-2589	UCCCCACAGAGGGAGGAAGC	mU*SmCmCmCmC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SG*SA*SG*SmGmAmAmG*SmC	SOOOSSRSSSSSSSSOOOS	P6 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTTrs2530595(C/T)
WV-2590	CUCCCCACAGAGGGAGGAAG	mC*SmUmCmCmC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SG*SA*SmGmGmGmAmA*SmG	SOOOSSSRSSSSSSSOOOS	P7 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT rs2530595(C/T)
WV-2591	CCUCCCCACAGAGGGAGGAA	mC*SmCmUmCmC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SG*SmAmGmGmGmA*SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSOOOS	P8 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT rs2530595(C/T)
WV-2592	UCCUCCCCACAGAGGGAGGA	mU*SmCmCmUmC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SmGmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSOOOS	P9 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTTrs2530595(C/T)
WV-2593	GUCCUCCCCACAGAGGGAGG	mG*SmUmCmCmU*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SmGmGmGmAmG*SmG	SOOOSSSSSSSRSSSSOOOS	P10 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT rs2530595(C/T)
WV-2594	GGUCCTCCCCACAGAGGGAG	mG*SmGmUmCmC*ST*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SmAmGmGmGmA*SmG	SOOOSSSSSSSSRSSSSOOOS	P11 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-	HTT rs2530595(

[2015]

		*SmGmGmGmA*SmG		OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 C/T)
WV-2595	GGGUCCTCCCCA CAGAGGGA	mG*SmGmGmUmC*SC*ST*S C*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG* SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 HTT rs2530595(C/T)
WV-2596	CGGGUCCTCCCC ACAGAGGG	mC*SmGmGmGmU*SC*SC*S T*SC*SC*SC*SA*SC*RA* SmGmAmGmG*SmG	SOOOSSSSSSSS SRSOOOS	P13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 HTT rs2530595(C/T)
WV-2597	ACAGUAGATGA GGGAGCAGG	mA*SmCmAmGmU*SA*SG*R A*ST*SG*SA*SG*SG*SG*SA *SmGmCmAmG*SmG	SOOOSSRSSSSS SSSOOOS	P6 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 HTT(rs3623 31)(C/T)
WV-2598	CACAGTAGATGA GGGAGCAG	mC*SmAmCmAmG*ST*SA*S G*RA*ST*SG*SA*SG*SG*SG *SmAmGmCmA*SmG	SOOOSSSRSSSS SSSOOOS	P7 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 HTT(rs3623 31)(C/T)
WV-2599	ACACAGTAGATG AGGGAGCA	mA*SmCmAmCmA*SG*ST*S A*SG*RA*ST*SG*SA*SG*SG *SmGmAmGmC*SmA	SOOOSSSSRSSS SSSOOOS	P8 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体 HTT(rs3623 31)(C/T)
WV-2600	CACACAGTAGAT GAGGGAGC	mC*SmAmCmAmC*SA*SG*S T*SA*SG*RA*ST*SG*SA*SG	SOOOSSSSSRSS SSSOOOS	P9 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'- HTT(rs3623 31)(C/T)

[2016]

		*SmGmGmAmG*SmC		OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	
WV-2601	GCACACAGTAGA TGAGGGAG	mG*SmCmAmCmA*SC*SA*S G*ST*SA*SG*RA*ST*SG*SA *SmGmGmGmA*SmG	SOOOSSSSSSRS SSSOOOS	P10 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT(rs3623131)(C/T)
WV-2602	UGCACACAGTAG ATGAGGGA	mU*SmGmCmAmC*SA*SC*S A*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SG *SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSR SSSOOOS	P11 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT(rs3623131)(C/T)
WV-2603	GUGCACACAGTA GATGAGGG	mG*SmUmGmCmA*SC*SA*S C*SA*SG*ST*SA*SG*RA*ST* SmGmAmGmG*SmG	SOOOSSSSSSSSS RSSOOOS	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT(rs3623131)(C/T)
WV-2604	AGUGCACACAGT AGAUGAGG	mA*SmGmUmGmC*SA*SC*S A*SC*SA*SG*ST*SA*SG*RA *SmUmGmAmG*SmG	SOOOSSSSSSSS SRSOOOS	P13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO)缺口聚体	HTT(rs3623131)(C/T)
WV-2605	UCCCCACAGAGG GAGGAAGC	mU*mCmCmCmC*A*C*A*G* A*G*G*G*A*G*mGmAmAmG *mC	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	P6 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体	HTTr25305195(C/T)
WV-2606	CUCCCCACAGAG GGAGGAAG	mC*mUmCmCmC*C*A*C*A* G*A*G*G*G*A*mGmGmAmA	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX	P7 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-	HTT r2530595(C

[2017]

		*mG		OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 /T)
WV-2607	CCUCCCCACAGAGGGAGGAA	mC*mCmUmCmC*C*C*A*C*A*G*A*G*G*G*mAmGmGmA*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P8 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 HTT r2530595(C/T)
WV-2608	UCCUCCCCACAGAGGGAGGA	mU*mCmCmCmUmC*C*C*C*C*A*C*A*G*A*G*G*mGmAmGmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P9 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 HTT r2530595(C/T)
WV-2609	GUCCUCCCCACAGAGGGAGG	mG*mUmCmCmCmU*C*C*C*C*C*A*C*A*G*A*G*mGmGmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P10 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 HTT r2530595(C/T)
WV-2610	GGUCCTCCCCACAGAGGGAG	mG*mGmUmCmC*T*C*C*C*C*A*C*A*G*A*mGmGmGmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P11 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 HTT r2530595(C/T)
WV-2611	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*mGmGmUmC*C*T*C*C*C*C*C*A*C*A*G*mAmGmGmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体 HTT r2530595(C/T)
WV-2612	CGGGUCCTCCCCACAGAGGG	mC*mGmGmGmU*C*C*T*C*C*C*C*A*C*A*mGmAmGmG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'- HTT r2530595(C

[2018]

		*mG		OMe) 1-3-11-3-1(P/PO)缺口聚体/T)
WV-2613	ACAGUAGATGAGGGAGCAGG	mA*mCmAmGmU*A*G*A*T*G*A*G*G*G*A*mGmCmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P6 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2614	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	mC*mAmCmAmG*T*A*G*A*T*G*A*G*G*G*mAmGmCmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P7 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2615	ACACAGTAGATGAGGAGCA	mA*mCmAmCmA*G*T*A*G*A*T*G*A*G*G*mGmAmGmC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P8 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2616	CACACAGTAGATGAGGAGC	mC*mAmCmAmC*A*G*T*A*G*A*T*G*A*G*mGmGmAmG*mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P9 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2617	GCACACAGTAGATGAGGGAG	mG*mCmAmCmA*C*A*G*T*A*G*A*T*G*A*mGmGmGmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P10 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2618	UGCACACAGTAGATGAGGGA	mU*mGmCmAmC*A*C*A*G*T*A*G*A*T*G*mAmGmGmG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	P11 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623

[2019]

		*mA		OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO)缺口聚体
WV-2619	GUGCACACAGTAGATGAGGG	mG*mUmGmCmA*C*A*C*A*G*T*A*G*A*T*mGmAmGmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2620	AGUGCACACAGTAGAUGAGG	mA*mGmUmGmC*A*C*A*C*A*G*T*A*G*A*mUmGmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	P13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-131)(C/T) HTT(r3623 (P/PO)缺口聚体
WV-2623	GGCACAAGGGCACAGACTTC	GGCACAAGGGCACAGACTTC	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	WV-1092 的 DNA 形式 HTTrs3623 07(C/T)
WV-2659	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSSSSSSOOOS	具有全 Sp 立体化学的 WV-1092 类似物 rs362307 人 HTT
WV-2671	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmG*SmGmUmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmG*SmG*SmA	SSOOSSSSSSSSSSRSSOOSS	具有 Sp 翼区的 P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 2-2-11-2-2(PS/PO)缺口聚体 HTT rs2530595(C/T)
WV-2672	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*RmG*RmGmUmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmG*RmG*RmA	RROOSSSSSSSSSSRSSOORR	具有 Rp 翼区的 P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 4-11-4 HTT rs2530595(C/T)

[2020]

WV-2673	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmG*SmG*SmU*SmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmG*SmG*SmG*SmA	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	具有 Sp 翼区的 P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 2-2-11-2-2 (PS/PO)缺口聚体	HTT rs2530595(C/T)
WV-2674	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*RmG*RmG*RmU*RmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmG*RmG*RmG*RmA	RRRRSSSSSSSSSRSSRRRR	具有 Rp 翼区的 P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 2-2-11-2-2 (PS/PO)缺口聚体	HTT rs2530595(C/T)
WV-2675	GGGUUCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmGmGmUmU*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSSSRSSOOOS	在位置 5 处具有 G:U 错配的 WV-2595 的 P12 类似物	HTT rs2530595(C/T)
WV-2676	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	ROOOSSSSSSSSSSSOOOS	CMC 的 WV-1092 类似物	rs362307 人 HTT
WV-2682	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*RA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOORSSSSSSSSSSSOOOS	CMC 的 WV-1092 类似物	rs362307 人 HTT
WV-2683	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*RA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSRSSSSSSSSSSOOOS	CMC 的 WV-1092 类似物	rs362307 人 HTT

[2021]

WV-2684	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*R G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSRSSSSS SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2685	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*RG*SG*SC*SA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSRSSSS SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2686	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*RG*SC*SA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSRSSS SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2687	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*RC*SA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSRSS SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2688	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*RA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSRS SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2689	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*RC*SA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSR SSSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2690	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*RG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSS SRSOOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT
WV-2691	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG *RmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSS SSROOOS	CMC 的类似物 WV-1092	rs362307 人 HTT

[2022]

WV-2692	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG *SmAmCmUmU*RmC	SOOOSSSSSSSS SSSOOOR	CMC 的 WV-1092 类似物	rs362307 人 HTT
WV-2728	GGCAC	mG*SmGmCmAmC	SOOO	CMC 的 WV-1092 片段	rs362307 人 HTT
WV-2729	GGCAC	mG*RmGmCmAmC	ROOO	CMC 的 WV-1092 片段	rs362307 人 HTT
WV-2730	ACUUC	mAmCmUmU*SmC	OOOS	CMC 的 WV-1092 片段	rs362307 人 HTT
WV-2731	ACUUC	mAmCmUmU*RmC	OOOR	CMC 的 WV-1092 片段	rs362307 人 HTT
WV-2732	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*S G*SG*SG*SC*RA*SC*RA*SG *SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSRS RSSOOOS	CM 的 WV-1092	rs362307 人 HTT

缩写：

2\': 2'

3\': 3'

5\': 5'

307: SNP rs362307

C6: C6 氨基接头

F、f: 2'-F

Htt、HTT: 亨廷顿基因或亨廷顿氏病

[2023] 月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、DHA、Turbinaric、二亚油基：分别为月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸、喇叭藻酸、二亚油基甲醇。

muHtt 或 muHTT：突变型亨廷顿基因或基因产物

OMe：2'-OMe

O、PO：磷酸二酯（磷酸酯）

*、PS：硫代磷酸酯

R、Rp：以 Rp 构象的硫代磷酸酯

S、Sp：以 Sp 构象的硫代磷酸酯

X：硫代磷酸酯立体无规

[2024] 在一些实施例中，本文所述的组合物或方法可涉及本文所述的任何生物活性剂，其可靶向本文所述的任何基因和本文所述的任何脂质。

[2025] 在一些实施例中，本文所述的组合物或方法可涉及本文所述的任何生物活性剂和本文所述的任何脂质，用于治疗本文所述的任何疾病。

[2026] 在一些实施例中，本文所述的组合物或方法可涉及本文所述的任何生物活性剂和本文所述的任何脂质。

[2027] 组合物用于递送生物活性剂的功效

[2028] 在一些实施例中，用于递送生物活性剂的组合物能够执行两种不同的功能：(a)递送生物活性剂(例如，至特定的靶细胞或组织)；(b)允许(例如，不阻止或干扰)生物活性剂的功能。在一些实施例中，脂质增加生物活性剂的功效、活性、稳定性、生物利用度、组织靶向和/或生物半衰期。

[2029] 如图1所示，用于制备用于递送生物活性剂的组合物的某些示例性脂质允许(例如，不阻止或干扰)生物活性剂的功能。非限制性示例性脂质包括：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2030] 测试生物活性剂寡核苷酸WV-942在人DMD(杜兴氏肌营养不良)成肌细胞中的生物活性。在不存在外显子51跳读的情况下，蛋白质由于移码突变而严重截短，导致提前终止密码子。寡核苷酸WV-942具有与Drisapersen(也称为Kyndrisa、PRO051和GSK2402968)相同的序列和化学，预期允许外显子51的跳读，因此允许产生缺少外显子51的框校正的肌营养不良蛋白转录物。实验细节在实例2中提供。

[2031] 在该实验中，成肌细胞用裸WV-942(未与任何脂质缀合)、或与几种脂质中的任何一种缀合的WV-942处理：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2032] 表1.与生物活性剂寡核苷酸WV-942缀合的脂质。

[2033]

寡核苷酸	缀合的酸
WV-942	-
WV-2578	月桂酸
WV-2579	肉豆蔻酸
WV-2580	棕榈酸
WV-2581	硬脂酸
WV-2582	油酸

[2034]

WV-2583	亚油酸
WV-2584	α-亚麻酸
WV-2585	γ-亚麻酸
WV-2586	顺式-DHA
WV-2587	喇叭藻酸
WV-2588	二亚油基

[2035] 这些结果显示制备包含生物活性剂WV-942和几种脂质(月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基))中的任一种的组合物不阻止该试剂的生物活性;事实上,在几种情况下,在添加脂质时,生物活性增加了数倍。

[2036] 除了其它以外,本公开内容涵盖以下认识:脂质可令人惊讶地实现和/或促进生物活性剂对其靶位置(例如细胞、组织、器官等)的递送。在一些实施例中,脂质可用于有效地改善生物活性剂对其在受试者(例如哺乳动物或人受试者等)中的靶位置的递送。本公开内容特别证明了生物活性剂的高效和/或有效递送到细胞内(即,细胞内位置)的惊人成果。本公开内容还显示了另外的令人惊讶的发现,即脂质可改善所施用的生物活性剂的药代动力学(例如,优化的半衰期)。本公开内容还证实了另外的令人惊讶的发现,即脂质可用于改善所递送的生物活性剂的免疫特性,例如通过拮抗由TLR9介导的免疫应答。

[2037] 特定细胞或组织的靶向

[2038] 在一些实施例中,用于递送生物活性剂的组合物能够根据需要将生物活性剂靶向特定细胞或组织。

[2039] 在一些实施例中,用于递送生物活性剂的组合物能够将生物活性剂靶向肌细胞或组织。在一些实施例中,本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质。在针对肌细胞或组织的各种实施例中,脂质选自:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2040] 如图2至6所示,制备包含生物活性剂(WV-942)和脂质的示例性组合物,并且这些组合物能够将生物活性剂递送到靶细胞和组织,例如肌细胞和组织。所使用的示例性脂质包括硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA、喇叭藻酸和二亚油烯酸。在这些图中,“TBD”指示特定组合物对于递送有效,但数值结果超出标准范围,并且因此最终结果仍有待确定;然而,图中指示为“TBD”的组合物在生物活性剂的递送方面是有效的。

[2041] 如图3所示:包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到腓肠肌肌肉组织:硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2042] 包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到心肌组织:硬脂酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2043] 包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到四头肌组织:硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2044] 如图4所示:包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到腓肠肌肌肉组织:硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2045] 包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到心肌组织:硬脂酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2046] 包含生物活性剂和以下任一种的组合物能够将生物活性剂递送到横隔膜肌肉组织:二亚油基、硬脂酸、油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2047] 在一些实施例中,脂质与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种特征。在一些实施例中,特征是活性增加(例如,诱导有害外显子的期望跳读的能力增加)、毒性降低、或对组织的分布改善。在一些实施例中,组织是肌肉组织。在一些实施例中,组织是骨骼肌、

腓肠肌、三头肌、心脏或隔膜。

[2048] 脂质缀合以改善寡核苷酸分布的能力显示于图31A至31D中。

[2049] 经由尾静脉在雄性C57BL/10ScSndmdmdx小鼠(4-5周龄)中以10mg/kg或30mg/kg静脉注射所测试的寡核苷酸(WV-3473、WV-3545、WV-3546和WV-942)。在注射后第2、7和14天时收获组织,在液氮中新鲜冷冻并贮存于-80℃下直至分析时。

[2050] 使用测试物品系列稀释作为标准曲线,使用Hybrid-ELISA以定量组织中的ASO水平:将马来酸酐激活的96孔板(Pierce 15110)以500nM在2.5%NaHCO 3(Gibco,25080-094)中的50μL捕获探针在37℃下包被2小时。然后将板用PBST(PBS+0.1%Tween-20)洗涤3次,用5%无脂乳-PBST在37℃下封闭1小时。将测试物品ASO连续稀释到基质内。将该标准连同原始样品一起用裂解缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)稀释,使得所有样品中的ASO量都小于100ng/ml。将20μL稀释的样品与180μL在PBST中稀释的333nM检测探针混合,然后在PCR机器中变性(65℃,10分钟,95℃,15分钟,4℃∞)。将50μL变性的样品一式三份地分配到封闭的ELISA板中,并且在4℃下温育过夜。在3次PBST洗涤后,加入1:2000链霉抗生物素蛋白-AP的PBST溶液,每孔50μL并且在室温下温育1小时。在用PBST充分洗涤后,加入100μL AttoPhos(Promega S1000),在室温下在黑暗中温育10分钟,并且在板阅读器(Molecular Device,M5)荧光通道上读数:Ex 435nm,Em 555nm。样品中的ASO通过4参数回归根据标准曲线进行计算。

[2051] 在一些实施例中,例如如某些图中所示,与WV-942形成对比,WV-3473在腓肠肌、三头肌、心脏或膈膜中没有可检测的水平。WV-3473的稳定性在血浆和组织匀浆物两者中均良好。在一些实施例中,例如如某些图中所证实的,WV-3473的脂质缀合改善了WV-3473的肌肉分布,通常不影响寡核苷酸从系统中的去除。

[2052] 因此:包含选自以下的脂质的组合物以及生物活性剂能够将生物活性剂递送到肝外细胞和组织,例如肌细胞和组织:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2053] 药代动力学

[2054] 在一些实施例中,药物(例如,包含生物活性剂包括但不限于寡核苷酸的药物)的药代动力学的一种或多种特征可通过与脂质缀合得到优化。

[2055] 在一些实施例中,药代动力学涉及药物代谢的分析,包括从施用时刻到从体内消除时的药物命运的分析。作为非限制性例子,药代动力学可涵盖随着时间过去在特定组织(例如,血液或肌肉)中药物或其代谢产物的定量。

[2056] 各种药代动力学特征包括但不限于:C_{max},施用后药物的峰血浆浓度;t_{max},达到C_{max}的时间;C_{min},药物在下一次剂量施用前达到的最低(谷)浓度;消除半衰期,药物浓度达到其原始值的一半所需的时间;消除率常数,在其下药物从体内去除的速率;曲线下面积,浓度-时间曲线的积分(在单一剂量后或稳态时);以及清除率,每单元时间清除掉药物的血浆体积。

[2057] 特定药物的各种药代动力学特征可受以下任何一种或多种的影响:总剂量、剂量数目、施用速率、施用方法、施用媒介物、施用的身体部位等。药代动力学的各种特征及对其的各种影响是本领域已知的。

[2058] 除了其它以外,本公开内容显示通过将试剂与脂质缀合,可影响、改善和/或优化

包含生物活性剂(例如,寡核苷酸)的药物的药代动力学的一个或多个特征。

[2059] 一般而言,应注意,可将药代动力学特征例如半衰期的优化与最大化区分开。在一些实施例中,一般而言,对于特定药物可能期望具有的半衰期足以允许其所需功能执行,但足够短以使脱靶效应及其它毒性最小化。因此,在一些实施例中,优化的半衰期足够长以允许活性同时使毒性最小化;延长或最大化的半衰期可能是不期望的。

[2060] 本公开内容显示与脂质的缀合可改善生物活性剂的半衰期。图31A至31D显示了各种肌肉组织中寡核苷酸(包括与脂质缀合的一些)的分布。测试的肌肉包括:腓肠肌(图31A);三头肌(图31B);心脏(图31C);和隔膜(图31D)。对照寡核苷酸WV-942与Drisapersen等价,所述Drisapersen具有不期望的长半衰期,其可促成毒性。测试寡核苷酸WV-3473裸露地或与脂质(硬脂酸,WV-3545;或喇叭藻酸,WV-3546)缀合施用于动物。在一些测定中,与脂质的缀合改善了寡核苷酸的半衰期,而没有将其延伸至不期望地长的长度。参见例如图30C,其显示当以30mg/kg施用时,硬脂酸或喇叭藻酸与寡核苷酸的缀合增加了对心脏组织的分布,特别是在第3天和第8天时,但未将其增加至已知具有不期望的长半衰期的WV-942的水平。

[2061] 脂质、免疫刺激和TLR9

[2062] 在一些实施例中,本公开内容涵盖令人惊讶的发现:脂质缀合可有效拮抗免疫应答,例如由TLR9介导的免疫应答。

[2063] 在一些实施例中,示例性数据证实许多所提供的寡核苷酸不介导免疫应答,如通过缺乏hTLR9的激动所确定的;参见图26。除了其它以外,本公开内容证实与脂质缀合的寡核苷酸令人惊讶地抵消了hTLR9激动,例如,由对照寡核苷酸ODN2006介导的那种(例如,脂质与寡核苷酸的缀合拮抗由ODN2006介导的hTLR9活性);例如,参见图27和28,WV-3545和WV-3546(其为针对靶肌营养不良蛋白的寡核苷酸)。包含脂质部分的其它寡核苷酸也进行了测试,并且显示具有极大增强的拮抗hTLR9活性的能力。例如,WV-2824和WV-2830,分别为Malat1靶向WV-2735与硬脂酸(WV-2824)和喇叭藻酸(WV-2830)的缀合物,也证实极大增强的拮抗由ODN2006介导的hTLR9活性的能力。除了其它以外,这些实验显示,脂质如硬脂酸、喇叭藻酸等与寡核苷酸的缀合可极大增加hTLR9拮抗剂活性。

[2064] TLR9是Toll样受体9,也称为CD289;RefSeq(mRNA)NM_017442;RefSeq(蛋白质)NP_059138。hTLR9是人TLR9。

[2065] 微阵列

[2066] 在一些实施例中,本公开内容涉及包含一种或多种手性控制的寡核苷酸的集合的微阵列。在一些实施例中,微阵列包含多个空间限定的区域,其中每个区域包含手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,微阵列包含具有表面(例如,平坦表面)的固相支持物,其携带手性控制的寡核苷酸类型的集合,其中每个类型固定至表面上的空间限定的区域或位点,其中一个类型的区域或地点不与任何其它类型的区域或地点重叠。在一些实施例中,不同类型的寡核苷酸可在碱基序列(例如,包含重叠或平铺序列)、主链修饰的模式、立体化学的模式和/或与各种脂质或其它部分中任一种缀合方面不同。

[2067] 在一些实施例中,微阵列可用于各种目的。在一些实施例中,微阵列可用于测试不同类型寡核苷酸的各个方面(例如,碱基序列、主链修饰的模式、立体化学的模式和/或与脂质或其它部分的缀合)的比较特性。在一些实施例中,可测试不同类型的寡核苷酸结合特定

靶蛋白或核酸的能力、介导RNA干扰的能力、改变外显子跳读的能力(例如增加所需的跳读或降低不需要的跳读)、介导经由RNA酶H机制的击倒的能力、对核酸酶的抗性、免疫原性、TLR9激动和/或拮抗等。使用微阵列,在一些实施例中,可将多类寡核苷酸暴露于相同的实验流体和测试条件,并且因此可同时测试多类寡核苷酸。作为非限制性例子,为了测试多类寡核苷酸对核酸酶的抗性,可将各类寡核苷酸固定到微阵列上的不同区域中,然后使其经受包含核酸酶的流体。可容易地确定各种寡核苷酸类型对核酸酶降解的相对抗性。作为另一个非限制性例子,为了测试不同寡核苷酸类型介导RNA干扰的相对能力,可将不同类型固定到微阵列的不同区域,然后用包含测试RNA干扰所需的各种组分(mRNA靶、RNA干扰复合物、缓冲液、检测部分等)的流体处理;因此可容易地确定不同寡核苷酸类型介导RNA干扰的相对能力。本领域已知的任何方法可用于确定每种寡核苷酸类型感兴趣的相关活性,包括但不限于:荧光、化学发光、化学或放射性标记物、标记或染料的检测或使用。

[2068] 产生微阵列(其也可称为基因芯片、基因阵列或核酸芯片,或通过其它术语提及)的方法是本领域已知的,并且可根据本公开内容使用。在一些实施例中,微阵列由机器人产生。在一些实施例中,产生微阵列的方法包括分开产生各种寡核苷酸类型,然后在微阵列的指定区域上沉积各种寡核苷酸类型的步骤。在一些实施例中,对于每种寡核苷酸类型,将细针或针浸入包含该类型的孔内,并且细针或针用于将每种类型沉积到微阵列上。在一些实施例中,产生微阵列的方法包括在微阵列的指定区域上聚合各种寡核苷酸类型的步骤。制备微阵列的各种方法是本领域已知的。本领域还已知的是可由其构建微阵列的各种材料(玻璃、塑料、聚苯乙烯等)。

[2069] 在一些实施例中,微阵列包含珠的集合,其中每个珠彼此物理上离散,但是其中各种珠在单个样品中混合或组合。每个珠或每个类型的珠(例如,寡核苷酸类型与之固定的特定类型的珠)可包括例如两种或更多种定量试剂(例如,染料)的特定比率,使得珠可分化并且可确定每种寡核苷酸类型的相对活性。

[2070] 在一些实施例中,本公开内容涉及寡核苷酸类型的类型集合,其中每个类型由以下任何一种或多种限定:碱基序列、主链修饰的模式、立体化学的模式和/或与脂质或其它部分的缀合。该集合(例如,微阵列)可用于测试各种寡核苷酸类型的相对质量或能力。

[2071] 组合物的另外的任选组分

[2072] 在一些实施例中,本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质,所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链,其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。

[2073] 在一些实施例中,本公开内容涉及与生物活性剂的递送有关的组合物和方法,其中所述组合物包含生物活性剂和脂质。在各种实施例中,脂质选自:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油酰。

[2074] 在各种实施例中,用于递送生物活性剂的组合物还包含另外的任选组分。在各种实施例中,另外的任选组分选自:一种或多种另外的脂质;靶向化合物或部分;3'末端帽(在核酸的例子中);和碳酸酐酶抑制剂。

[2075] 在一些实施例中，组合物包含脂质、生物活性剂和选自以下的任何一种或多种另外的组分：多核苷酸、染料、嵌入试剂(例如吖啶)、碳酸酐酶抑制剂、交联剂(例如补骨脂素、或丝裂霉素C)、卟啉(例如TPPC4、泰克萨菲瑞或Sapphyrin)、多环芳烃(例如吩嗪或二氢吩嗪)、人工核酸内切酶、螯合剂、EDTA、烷化剂、磷酸盐、氨基、巯基、PEG(例如PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚氨基、烷基、被取代的烷基、放射性标记的标记物、酶、半抗原(例如生物素)、转运/吸收促进剂(例如阿司匹林、维生素E或叶酸)、合成的核糖核酸酶、蛋白质例如糖蛋白、或肽例如对于共配体具有特异性亲和力的分子、或抗体例如抗体、激素、激素受体、非肽种类、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。

[2076] 在一些实施例中，组合物包含脂质、生物活性剂和任何一种或多种另外的组分，其中所述一种或多种另外的组分包含碳酸酐酶抑制剂或由碳酸酐酶抑制剂组成。碳酸酐酶是具有16个成员的家族，其调节细胞内和细胞外pH。在一些实施例中，CA3基因的表达是严格地组织特异性的，并且在骨骼肌中以高水平存在，且在心肌和平滑肌中以低得多的水平存在。在一些实施例中，CA3在重症肌无力患者的肌肉中不足。在一些实施例中，一定比例的杜兴氏肌营养不良的携带者具有比正常更高的CA3水平。在一些实施例中，CA IV，待研究的第一种膜相关的同种型，在广泛多样的组织包括肾、心脏、肺、胆囊、远端小肠、结肠和骨骼肌中表达。在一些实施例中，在人组织中，CA XIV在心脏中表达，随后为脑、骨骼肌和肝；在肺或肾中未见信号。在一些实施例中，碳酸酐酶抑制剂抑制CA3、CA IV、CA XIV和/或任何一种或多种CA基因和/或基因产物。图30中显示了CA抑制剂的非限制性例子，以及用于将CA抑制剂与生物活性剂连接的接头。

[2077] 另外的脂质

[2078] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。

[2079] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含：生物活性剂；包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链的脂质；以及另外的一种或多种脂质。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含：生物活性剂；包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链的脂质，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代；以及另外的一种或多种脂质。

[2080] 在各种实施例中，用于递送生物活性剂的组合物包含：生物活性剂；选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基；以及另外的一种或多种脂质。

[2081] 在一些实施例中，另外的一种或多种脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA、喇叭藻酸和二亚油基。作为非限制性例子：在各种实施例中，用于递送生物活性剂的组合物包含生物活性剂以及选自以下的两种或更多种脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2082] 在各种实施例中，另外的一种或多种脂质可选自：氨基脂质；两亲性脂质；阴离子

脂质;载脂蛋白;阳离子脂质;低分子量阳离子脂质;阳离子脂质如CLinDMA和DLinDMA;可电离的阳离子脂质;遮掩组分;辅助脂质;脂肽;中性脂质;中性两性离子脂质;疏水小分子;疏水维生素;PEG-脂质;用一种或多种亲水聚合物修饰的不带电脂质;磷脂;磷脂如1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺;隐形脂质;固醇;胆固醇;以及靶向脂质或其它靶向组分;以及本文所述或本领域报道的任何其它脂质。在各种实施例中,另外的脂质可包含脂质的组合,作为非限制性例子,氨基脂质、阳离子脂质、辅助脂质和/或PEG-脂质和/或疏水性小分子。可存在于脂质颗粒中的另外组分包括双层稳定组分,例如聚酰胺低聚物(参见美国专利号6,320,017)、肽、蛋白质、去污剂、脂质衍生物例如与磷脂酰乙醇胺偶联的PEG以及与神经酰胺偶联的PEG(参见美国专利号5,885,613)。

[2083] 可调节组合物中各种脂质(例如,脂质和另外的、任选的一种或多种脂质)的类型和比率,以执行下述中的任何一种或多种:改善细胞或组织靶向;改善细胞摄取;改善内体逃逸;减少肝毒性;增加递送效率;增加耐受性;改善脂质纳米颗粒的大小一致性;减少脂质纳米颗粒的聚集;预防电荷诱导的脂质纳米颗粒聚集;改善化学稳定性,改善循环中的半衰期,和/或减少生物活性剂的降解(例如,在核酸的情况下通过核酸酶,或在蛋白质的情况下通过蛋白酶)。

[2084] 用于递送本公开内容的组合物可为脂质纳米颗粒(LNP)的形式。如本文使用的,术语“脂质纳米颗粒”包括脂质体(不管其层数、形状或结构如何)以及脂质复合物,如对于将pDNA引入细胞内所述的(PNAS,1987,84,7413)。这些脂质纳米颗粒可与生物活性剂复合,并且可用作体内递送媒介物。

[2085] 各种脂质在下文中描述和/或在本领域中报道,包括以下作为非限制性例子:美国专利号9,315,437;9,278,130;9,254,327;9,242,001;和9,220,785;美国专利申请:US 2009/0263407、US 2009/0285881、US 2010/0055168、US 2010/0055169、US 2010/0063135、US 2010/0076055、US 2010/0099738和US 2010/0104629;Semple S.C.等人,Rational design of cationic lipids for siRNA delivery,Nature Biotechnology,2010年1月17日在线公开;doi:10.1038/nbt.1602;以及其中引用的文件。

[2086] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含氨基脂质。作为非限制性例子,氨基脂质包括具有在至少一条脂肪酸链中掺入的至少一个氮原子的脂质。该脂肪酸链可为烷基、烯基或炔基碳链。作为非限制性例子,脂质含有C10至C20范围内的碳链长度。氨基脂质的脂肪酸部分可通过使用合适的羰基化合物如醛(R--CHO)和酮(R--CO--R)掺入。通过使用不对称酮(R--CO--R’),可制备相应的不对称取代脂质。同样地,通过使用羰基醚、酯、氨基甲酸酯和酰胺以及合适的还原剂,可获得相应的氨基脂质。

[2087] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含两亲性脂质。作为非限制性例子,两亲性脂质包括任何合适的材料,其中所述脂质材料的疏水部分定向到疏水相内,而亲水部分朝向水相定向。此类化合物包括但不限于磷脂、氨基脂质和鞘脂。另外,此类两亲性脂质可容易地与其它脂质例如甘油三酯和固醇混合。

[2088] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含阴离子脂质。作为非限制性例子,阴离子脂质包括选自以下的化合物:磷脂酰甘油、心磷脂、二酰基磷脂酰丝氨酸、二酰基磷脂酸、N-十二烷酰基磷脂酰乙醇胺、N-琥珀酰基磷脂酰乙醇胺、N-戊二酰基磷脂酰乙醇胺、赖氨酰磷脂酰甘油以及与中性脂质连接的其它阴离子修饰基团。

[2089] 在一些实施例中，另外的一种或多种脂质包含载脂蛋白，也称为脂蛋白或其片段。作为非限制性例子，载脂蛋白包括ApoA-I、ApaA-II、ApoA-IV、ApaA-V和ApoE、以及其活性多晶型、同种型、变体和突变体以及片段或截短形式。在某些实施例中，载脂蛋白是含硫醇的载脂蛋白，其含有至少一个半胱氨酸残基。最常见的含巯基的载脂蛋白是ApoA-I Milano(ApoA-I_M)和ApoA-I Paris(ApoA-I_P)，其含有一个半胱氨酸残基(Jia等人，2002，Biochem.Biophys.Res.Comm.297:206-13;Bielicki和Oda,2002,Biochemistry 41:2089-96)。ApoA-II、ApoE2和ApoE3也是含巯基的载脂蛋白。分离的ApoE和/或其活性片段和多肽类似物，包括其重组产生的形式在以下中描述:美国专利号5,672,685;5,525,472;5,473,039;5,182,364;5,177,189;5,168,045;和5,116,739。ApoE3公开于Weisgraber等人，"Human E apoprotein heterogeneity:cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms,"J.Biol.Chem.(1981)256:9077-9083;和Rall等人,"Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects,"Proc.Nat.Acad.Sci.(1982)79:4696-4700中。还参见GenBank登录号K00396。在某些实施例中，载脂蛋白可为其成熟形式、其前原载脂蛋白形式或其原载脂蛋白形式、原和成熟ApoA-I的同二聚体和异二聚体(如果可行的话)(Duverger等人，1996，Arterioscler.Thromb.Vase.Biol.16(12):1424-29)，还可利用ApoA-I Milano(Klon等人，2000，Biophys.J.79:(3)1679-87;Franceschini等人，1985，J.Biol.Chem.260:1632-35)、ApoA-I Paris(Daum等人，1999，J.Mol.Med.77:614-22)、ApoA-II(Shelness等人，1985，J.Biol.Chem.260(14):8637-46;Shelness等人，1984，J.Biol.Chem.259(15):9929-35)、ApoA-IV(Duverger等人，1991，Euro.J.Biochem.201(2):373-83)、以及ApoE(McLean等人，1983，J.Biol.Chem.258(14):8993-9000)。

[2090] 在一些实施例中，另外的一种或多种脂质包含阳离子脂质。在一个非限制性例子中，阳离子脂质是氨基脂质。作为非限制性例子，阳离子脂质包括含有季胺的脂质，所述季胺具有含有四个有机取代基的氮原子。包含季胺的阳离子脂质的非限制性例子包括N-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化铵(“DOTAP”)、N,N,-二硬脂酰基-N,N-二甲基溴化铵(“DDBA”)、1-甲基-4-(顺式-9-二油基)-甲基吡啶-氯化物(“SAINT-固体”)、N-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N,N,N-三乙基氯化铵(“DOTMA”)、N,N-二油基-N,N-二甲基氯化铵(“DODAC”)、(1,2-二肉豆蔻氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵("DIMRIE")、N,N-二油基-N,N-二甲基氯化铵("DODAC");N-(2,3-二油酰氧基)丙基-N,N-N-三乙基氯化铵(“DOTMA”);N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化铵(“DDAB”);N-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化铵(“DOTAP”);1,2-二油酰氧基-3-三甲基氨基丙烷氯化物盐(“DOTAP.Cl”);3β-(N-(N',N'-二甲基氨基乙烷)-氨基甲酰基)胆固醇(“DC-Chol”)、N-(1-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N-2-(精胺甲酰胺基)乙基)-N,N-二甲基三氟乙酸铵(“DOSPA”)、双十八烷基酰胺基甘油基羧基精胺(“DOGS”)、1,2-二油酰基-sn-3-磷酸乙醇胺(“DOPE”)、1,2-二油酰基-3-二甲基铵丙烷(“DODAP”)、N,N-二甲基-2,3-二油酰氧基)丙胺(“DODMA”)和N-(1,2-二肉豆蔻氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵(“DMRIE”)。另外，可使用阳离子脂质的许多商业制剂，例如LIPOFECTIN(包括DOTMA和DOPE，可从GIBCO/BRL获得)和LIPOFECTAMINE(包括DOSPA和DOPE，可从GIBCO/BRL获得)。作为非限制性例子，阳离子脂质可具有某些设计特征，包括首基、一个或多个疏水性尾部、以及首基与一个或多个尾部之间的接头。首基可包

括胺;例如,具有所需pK_a的胺。pK_a可受脂质结构,特别是首基的性质的影响;例如,官能团的存在、不存在和位置,例如阴离子官能团、氢键供体官能团、氢键受体基团、疏水基团(例如脂肪族基团)、亲水基团(例如羟基或甲氧基)、或芳基。首基胺可为阳离子胺;伯胺、仲胺或叔胺;首基可包括一个胺基(单胺)、两个胺基(二胺)、三个胺基(三胺)或更多数目的胺基,如在寡胺或多胺中。首基可包括碱性弱于胺的官能团,例如咪唑、吡啶或胍基。首基可为两性离子的。其它首基也是适合的。一个或多个疏水性尾部可包括两条疏水链,其可相同或不同。尾部可为脂肪族的;例如,它们可由碳和氢组成,饱和或不饱和的,但不含芳环。尾部可为脂肪酸尾部;一些此类基团包括辛基、壬基、癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、α-亚油酰基、stearidonyl、亚油酰基、γ-亚麻基、花生四烯基(arachadonyl)、油基及其它。其它疏水性尾部也是合适的。接头可包括例如甘油酯接头、非环状甘油酯类似物接头、或环状接头(包括螺旋接头、双环接头和多环接头)。接头可包括官能团,例如醚、酯、磷酸酯、膦酸酯、硫代磷酸酯、磺酸酯、二硫化物、缩醛、缩酮、亚胺、腙或肟。其它接头和官能团也是合适的。

[2091] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含遮掩组分。作为非限制性例子,遮掩组分可包括融合延迟组分。作为非限制性例子,遮掩组分可包括ATTA-脂质缀合物或PEG-脂质缀合物,并且可随着时间过去简单地交换出脂质颗粒膜。到脂质颗粒适当地分布在体内时,它已失去了足够的遮掩剂以便是致融的。

[2092] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含辅助脂质。辅助脂质的非限制性例子包括1,2-二硬脂酰基-sa-甘油-3-磷酸胆碱(“DSPC”)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(“DPPC”)、或任何相关的磷脂酰胆碱,例如天然鞘磷脂(“SM”)及其合成衍生物,例如1-油酰基-2-胆固醇基-半琥珀酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(“OChemsPC”)。其它辅助脂质包括1,2-二油酰基-sn-3-磷酸乙醇胺(“DOPE”)、1,2-二植物酸基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(“ME 16:0 PE”)。

[2093] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含脂肽化合物。作为非限制性例子,脂肽化合物包括中心肽,并且在每个末端处具有附着的亲脂基团、及其盐和用途。亲脂基团可源自天然存在的脂质,或可为C(1-22)烷基、C(6-12)环烷基、C(6-12)环烷基-烷基、C(3-18)烯基、C(3-18)炔基、C(1-5)烷氧基-C(1-5)烷基、或二氢神经鞘氨醇、或(2R,3R)-2-氨基-1,3-十八烷二醇、异二氢神经鞘氨醇、鞘氨醇、植物鞘氨醇和顺式-4-鞘氨醇。

[2094] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含PEG-脂质。作为非限制性例子,PEG-脂质包括用一种或多种亲水聚合物例如聚乙二醇修饰的不带电脂质(本文也称为“PEG-脂质”),以稳定脂质纳米颗粒并避免聚集。聚乙二醇(PEG)的大小可从大约1到大约5kD不等。根据这些分子在制剂中的相对量和烃链的长度,PEG-脂质可影响制剂的药代动力学特征、生物分布和功效。具有约14个碳的相对短的脂质烃链的PEG脂质在体内在血浆中与LNP解离,其半衰期小于1小时。相比之下,具有约18个碳的相对长的脂质烃链长度的PEG脂质与制剂完全结合地循环数天。因此,在一个实施例中,PEG脂质包含具有12至20个碳原子、14至18个碳原子或14个碳原子的脂质烃链。合适的PEG修饰的脂质的非限制性例子包括聚乙二醇化的神经酰胺缀合物、聚乙二醇化的二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(PEG-DSPE)。可用于稳定脂质纳米颗粒的其它化合物包括神经节苷脂(GMt、GM3等)。作为非限制性例子,PEG脂质具有范围为约1至约2KDa的PEG大小。具体例子是甲氧基-聚乙二醇-氨基甲酰基-二肉豆蔻氧基-丙

胺(PEG2000-c-DMA)、以及(α-(3'-(1,2-二肉豆蔻酰-3-丙氧基)甲酰胺-丙基]-ω-甲氧基-聚氧乙烯(PEG2000-c-DOMG)。在一些实施例中,PEG-脂质是聚乙二醇-二肉豆蔻酰基-磷脂酰乙醇胺。

[2095] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含疏水性小分子。在一个非限制性例子中,疏水性小分子包括分子量约300至约700Da的化合物,其包含2个或更多个碳环或杂环,提供刚性核心结构。作为非限制性例子,疏水性小分子选自固醇如胆固醇或豆固醇或者疏水性维生素如生育酚。在一个非限制性例子中,疏水性小分子是胆固醇。

[2096] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含中性脂质。作为非限制性例子,中性脂质可包括在生理pH下以不带电或中性两性离子形式存在的许多脂质物种中的任一种。此类脂质包括例如二酰基磷脂酰胆碱、二酰基磷脂酰乙醇胺、神经酰胺、鞘磷脂、二氢鞘磷脂、脑磷脂和脑苷脂。用于本文所述颗粒中的中性脂质的选择一般通过考虑例如脂质体大小和脂质体在血流中的稳定性来指导。作为非限制性例子,中性脂质组分是具有两个酰基的脂质(即二酰基磷脂酰胆碱和二酰基磷脂酰乙醇胺)。具有不同链长和饱和度的各种酰基链基团的脂质是可获得的,或者可通过众所周知的技术分离或合成。在一组实施例中,脂质含有饱和脂肪酸,其碳链长度在C_{10}至C_{20}的范围内。在另一组实施例中,使用具有碳链长度在C_{10}至C_{20}范围内的单或二不饱和脂肪酸的脂质。另外,可使用具有饱和以及不饱和脂肪酸链的混合物的脂质。作为非限制性例子,中性脂质是DOPE、DSPC、POPC、DPPC或任何相关的磷脂酰胆碱。中性脂质也可由鞘磷脂、二氢鞘磷脂或具有其它首基例如丝氨酸和肌醇的磷脂组成。

[2097] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含磷脂。作为非限制性例子,磷脂包括1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺。磷脂的另外非限制性例子包括神经鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酸、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱或二亚油酰磷脂酰胆碱。其它缺乏磷的化合物如鞘脂、鞘糖脂家族、二酰基甘油和β-酰氧基酸。

[2098] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含隐形脂质。在一个非限制性例子中,隐形脂质包含亲水性头部和脂质部分;在各种实施例中,隐形脂质可改善体内效力、增加功效和/或降低毒性。隐形脂质的非限制性例子例如在WO 2011/076807中提供。

[2099] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含固醇。在一个非限制性例子中,固醇是类固醇、或类固醇亚组的成员。在一个非限制性例子中,固醇可为脂质体,脂质囊泡或脂质颗粒制备领域中常规使用的那些固醇中的任一种。在一个非限制性例子中,固醇是胆固醇。在一个非限制性例子中,固醇是胆固醇、麦角固醇、Hopanoid、植物固醇或类固醇。

[2100] 在一些实施例中,另外的一种或多种脂质包含靶向脂质或其它靶向组分。在一个非限制性例子中,靶向脂质或其它靶向组分使用对细胞类型或组织特异性的靶向部分来靶向脂质颗粒。使用各种靶向部分(例如配体、细胞表面受体、糖蛋白、维生素例如核黄素)和单克隆抗体的脂质颗粒靶向先前已得到描述(参见例如美国专利号4,957,773和4,603,044)。靶向部分可包含整个蛋白质或其片段。靶向机制一般要求靶向试剂以这样的方式定位在脂质颗粒的表面上,使得靶部分可用于与靶例如细胞表面受体相互作用。各种不同的靶向试剂和方法是本领域已知且可获得的,包括例如在Sapra,P.和Allen,T M,Prog.Lipid Res.42(5):439-62(2003);以及Abra,R M等人,J.Liposome Res.12:1-3,(2002)中描述的

那些。已提出具有亲水性聚合物链(例如聚乙二醇(PEG)链)的表面包衣的脂质颗粒(即脂质体)用于靶向的用途(Allen等人,Biochimica et Biophysica Acta 1237:99-108(1995);DeFrees等人,Journal of the American Chemistry Society 118:6101-6104(1996);Blume等人,Biochimica et Biophysica Acta 1149:180-184(1993);Klibanov等人,Journal of Liposome Research 2:321-334(1992);美国专利号5,013,556;Zalipsky,Bioconjugate Chemistry 4:296-299(1993);Zalipsky,FEBS Letters 353:71-74(1994);Zalipsky,在Stealth Liposomes第9章中(Lasic和Martin,编辑)CRC Press,Boca Raton Fla.(1995)。在一种方法中,用于靶向脂质颗粒的配体例如抗体与形成脂质颗粒的脂质的极性首基相连接。在另一种方法中,靶向配体附着到PEG链的远端,形成亲水性聚合物包衣(Klibanov等人,Journal of Liposome Research 2:321-334(1992);Kirpotin等人,FEBS Letters 388:115-118(1996))。可使用用于偶联靶试剂的标准方法。例如,可使用磷脂酰乙醇胺(其可被激活用于附着靶试剂)、或衍生的亲脂性化合物例如脂质衍生的博来霉素。

[2101] 在各种实施例中,另外的一种或多种脂质包含本文所述或本领域报道的任何脂质。在各种实施例中,另外的一种或多种脂质包含:5-十七烷基苯-1,3-二醇(间苯二酚)、半琥珀酸胆固醇(CHEMS)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、磷酸胆碱(DOPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、磷脂酰胆碱(PLPC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、卵磷脂酰胆碱(EPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(MPPC)、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(PMPC)、I,2-二花生酰基(diarachidoyl)-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DBPC)、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、I-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(SPPC)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DAPC)、1,2-双二十酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DEPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、溶血磷脂酰胆碱、二亚油酰磷脂酰胆碱二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)、溶血磷脂酰乙醇胺或其组合。在一个实施例中,中性磷脂选自二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)和/或二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(DMPE)。

[2102] 本公开内容中包括的是本文公开的任何脂质的游离形式,以及其药学可接受的盐和立体异构体。本文例示的分离的特定阳离子脂质中的一些是胺阳离子脂质的质子化盐。涵盖的药学可接受的盐不仅包括对于本文所述的特定脂质例示的分离的盐,还包括本文公开的任何脂质的游离形式的所有典型的药学可接受的盐。

[2103] 本发明脂质的药学可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的本发明脂质合成。一般地,通过离子交换层析、或通过使游离碱与化学计量的量或与过量的所需成盐无机酸或有机酸在合适的溶剂或溶剂的各种组合中反应,来制备碱性阳离子脂质的盐。类似地,酸性化合物的盐通过与适当的无机碱或有机碱反应而形成。

[2104] 因此,本公开内容的脂质的药学可接受的盐包括如通过使碱性的本发明的脂质与无机酸或有机酸反应形成的本发明的脂质的常规无毒盐。例如,常规的无毒盐包括源自无机酸的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等等,以及由有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸

(TFA)等等。

[2105] 当本公开内容的脂质是酸性时，合适的“药学可接受的盐”指由药学可接受的无毒碱制备的盐，所述碱包括无机碱和有机碱。源自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、亚锰、钾、钠、锌等等。非限制性例子包括铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。源自药学可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的被取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N^1-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等等。

[2106] 靶向化合物或部分

[2107] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含：生物活性剂；包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链的脂质；以及靶向化合物或部分(靶向组分)。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含：生物活性剂；包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链的脂质，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代；以及靶向化合物或部分。

[2108] 在各种实施例中，用于递送生物活性剂的组合物包含生物活性剂；选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基；以及靶向化合物或部分。

[2109] 在各种实施例中，靶向化合物或部分选自：抗体、糖、抗原、小分子、肽和细胞穿透肽(CPP)。

[2110] 在一些实施例中，靶向化合物或部分是能够将化合物或组合物靶向特定细胞或组织或者细胞或组织的子集的结构。在一些实施例中，靶向部分设计为利用特定靶、受体、蛋白质或其它亚细胞组分的细胞或组织特异性表达；在一些实施例中，靶向部分是将化合物或组合物靶向细胞或组织，和/或结合靶、受体、蛋白质或其它亚细胞组分的配体(例如，小分子、抗体、肽、蛋白质、碳水化合物、适体等)。在一些实施例中，靶向部分将包含脂质和生物活性剂的组合物靶向肌细胞或组织。在一些实施例中，靶向部分包含靶向肌细胞或组织的化合物。在一些实施例中，靶向部分包含胎球蛋白、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、胰岛素和/或地塞米松、或其组分或片段或组合。在一些实施例中，靶向部分将包含脂质和生物活性剂的组合物靶向神经元或者神经肌肉系统中的其它细胞或组织。在一些实施例中，靶向部分包含狂犬病病毒肽(参见Kumar等人2007 Nature 448:39-43;和Hwang do等人2011 Biomaterials 32:4968-4975)。在一些实施例中，靶向部分是能够结合神经递质转运蛋白、多巴胺转运蛋白、血清素转运蛋白或去甲肾上腺素转运蛋白、或α-突触核蛋白、或编码这些组分中任一种的mRNA的部分(参见美国专利号9,084,825)。在一些实施例中，靶向部分是转铁蛋白受体配体或α-转铁蛋白抗体，因此据报道利用跨越血管内皮的转铁蛋白受体介导的途径。Clark等人，2015 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 112:12486-12491;Bien-Ly等人，2014 J.Exp.Med.211:233-244;和Youn等人，2014 Mol.Pharm.11:486-495。在一些实施例中，靶向部分结合整联蛋白。在一些实施例中，靶向部分结合例如血小板上的αIIβ3。在一些实施例中，靶向部分结合例如白细胞上的β2整联蛋白。在一些实施例中，靶向部分结合例如肿瘤细胞上的$\alpha_v\beta3$。在一些实施例中，靶向部分结合GPCR(G蛋白偶联受体)(参见

Hanyaloglu等人2008 Ann.Rev.Pharm.Tox.48:537-568)。在一些实施例中,靶向部分结合例如癌细胞上的胃泌素释放肽受体(参见Cornelio等人2007 Ann.Oncol.18:1457-1466)。在一些实施例中,靶向部分包含碳酸酐酶抑制剂。

[2111] 可使用例如掺入蛋白A的脂质体构建抗体靶向脂质体(参见Renneisen等人,J.Bio.Chem.,265:16337-16342(1990)和Leonetti,等人,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA),87:2448-2451(1990)。抗体缀合的其它例子公开于美国专利号6,027,726中。靶向部分的例子还可包括对于细胞组分特异性的其它蛋白质,所述细胞组分包括与赘生物或肿瘤相关的抗原。用作靶向部分的蛋白质可经由共价键与脂质体附着(参见Heath,Covalent Attachment of Proteins to Liposomes,149 Methods in Enzymology 111-119(Academic Press,Inc.1987))。其它靶向方法包括生物素-抗生物素蛋白系统。

[2112] 在各种实施例中,靶向化合物或部分增加了包含生物活性剂的组合物对特定细胞或组织的靶向。例如,据报道,体内的特定细胞或组织包含允许选择性摄取的特定受体或其它结构或者特定化合物。例如,肌细胞据报道很容易摄取糖。因此,作为非限制性例子,如果需要递送到肌细胞或组织,则用于递送生物活性剂的组合物可包含生物活性剂;选自以下的脂质:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基;以及靶向化合物或部分,其中所述靶向化合物或部分靶向肌细胞或组织。作为非限制性例子,此类靶向化合物或部分可包含糖,例如葡萄糖胺(例如三葡萄糖胺或单葡萄糖胺)或甘露糖(例如单甘露糖)。在组合物的各种实施例中,脂质和/或靶向化合物或部分与生物活性剂缀合。作为非限制性例子,如果生物活性剂是核酸,则核酸可包含脂质和靶向化合物或部分例如糖。作为非限制性例子,如果生物活性剂是核酸,则核酸可与脂质和/或靶向化合物或部分例如糖缀合。作为非限制性例子,如果生物活性剂是核酸,则核酸可在一个末端(例如,5'或3'末端)处与脂质缀合,并且在另一个末端(例如,5'或3'末端中的另一个)处与靶向化合物或部分缀合,所述靶向化合物或部分例如糖,例如葡萄糖胺(例如三葡萄糖胺或单葡萄糖胺)或甘露糖(例如单甘露糖)。在一些实施例中,靶向化合物或部分或组分包含碳酸酐酶抑制剂。

[2113] 用于其为核酸的生物活性剂的任选的5'和3'末端修饰

[2114] 在一些实施例中,本公开内容涉及包含脂质和生物活性剂的组合物,其中所述生物活性剂包含核酸(例如,寡核苷酸)或由其组成。在一些实施例中,核酸还可包含5'末端或3'末端帽(也称为"修饰"),其是非核苷酸的。将5'末端帽或3'末端帽描述为"非核苷酸的"意指核苷酸包含三种组分:磷酸酯、戊糖(例如核糖或脱氧核糖)和核碱基,并且3'末端帽不包含所有三种组分。

[2115] 作为非限制性例子,5'末端帽可选自以下的任一种:包含GalNAc的组合物;缺乏5'磷酸或5'-OH的核苷酸;缺少5'磷酸或5'-OH并且还包含2-OMe或2'-MOE修饰的核苷酸;5'-脱氧-2'-O-甲基修饰;5'-OME-dT;ddT;和5'-OTr-dT。本领域已知的任何5'末端帽都可用于CpG寡核苷酸。

[2116] 作为非限制性例子,3'末端帽可选自以下的任一种:C3、C6、C8、C10、C12、石胆酸、联苯、三甘醇、环己基、苯基、金刚烷、C3氨基、C7氨基、X027、X038、X050至52、X058至69、X097至98、X109至113、X1009至1028、以及X1047至1049。参见例如,美国专利号8,084,600;8,404,832;8,404,831;8,957,041;和WO 2015051366。

[2117] 本领域已知的任何3’末端帽都可用于CpG寡核苷酸。

[2118] 任何5’末端帽都可与任何3’末端帽组合使用。

[2119] 在各种实施例中，本公开内容涉及包含脂质和生物活性剂的组合物，其中所述生物活性剂是核酸，并且所述核酸包含5’末端帽；3’末端帽；5’末端帽和3’末端帽；或既不含5’末端帽也不含3’末端帽。

[2120] 制备包含脂质和生物活性剂的组合物的方法

[2121] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其中所述脂质与生物活性剂缀合。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，其中所述脂质与生物活性剂缀合。

[2122] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。

[2123] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。

[2124] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质与生物活性剂缀合。

[2125] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质直接与生物活性剂缀合(不含插入脂质和生物活性剂之间的接头)。

[2126] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质间接与生物活性剂缀合(具有插入脂质和生物活性剂之间的接头)。

[2127] 制备包含脂质的组合物的各种方法是本领域已知的。

[2128] 将脂质与各种分子缀合的各种方法是本领域已知的。

[2129] 在实例2中提供了用于将脂质与寡核苷酸缀合的方法的非限制性例子。类似的方法可用于将立体无规和立体纯的寡核苷酸与各种脂质缀合。

[2130] 本领域已知的任何适当的方法可用于生产如本文所述的包含脂质和生物活性剂的组合物。

[2131] 接头

[2132] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其中所述

脂质与生物活性剂缀合。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，其中所述脂质与生物活性剂缀合。

[2133] 在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。在一些实施例中，本公开内容涉及组合物以及与组合物有关的方法，所述组合物包含生物活性剂和脂质，所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。

[2134] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质不与生物活性剂缀合。

[2135] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质与生物活性剂缀合。

[2136] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质直接与生物活性剂缀合(不含插入脂质和生物活性剂之间的接头)。

[2137] 在一些实施例中，组合物包含生物活性剂和选自以下的脂质：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基，其中所述脂质间接与生物活性剂缀合(具有插入脂质和生物活性剂之间的接头)。

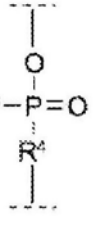
[2138] 接头是连接组合物的两个部分的部分；作为非限制性例子，接头将生物活性剂物理连接至脂质。在一些实施例中，接头是$-L^{LD}-$。

[2139] 合适的接头的非限制性例子包括：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[2140] 在一些实施例中，接头包含不带电荷的接头或带电荷的接头。

[2141] 在一些实施例中，接头包含烷基。

[2142] 在一些实施例中，接头包含磷酸酯。在各种实施例中，磷酸酯也可通过用氮(桥连的氨基磷酸酯)、硫(桥连的硫代磷酸酯)和碳(桥连的亚甲基膦酸酯)替换桥连氧(即将磷酸酯与核苷相连接的氧)进行修饰。替换可在任一连接氧或两个连接氧处发生。在一些实施例中，桥连氧是核苷的3'-氧，用碳进行替换。在一些实施例中，桥连氧是核苷的5'-氧，用氮进行替换。各种实施例中，包含磷酸酯的接头包含以下的任何一种或多种：二硫代磷酸酯、氨

基磷酸酯、硼烷膦酸酯或式(I)化合物：  (I)，其中R^3选自OH、SH、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基和C_{6-10}芳基氧基，其中C_{1-6}烷基和C_{6-10}芳基是未被取代的或任选独立地被独立地选自卤素、羟基和NH_2的1至3个基团取代；并且R^4选自O、S、NH或CH_2。

[2143] 在一些实施例中，接头包含直接键或原子例如氧或硫，单元例如NR^1、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH或原子链，如取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的烯基、取代或未被取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基，其中一个或多个亚甲基由以下中断或终止：O、S、S(O)、SO_2、$N(R_1)_2$、C(O)、可切割的连接基团、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的杂芳基、取代或未被取代的杂环；其中R^1为氢、酰基、脂肪族或取代的脂肪族。

[2144] 在一些实施例中，接头是分支接头。在一些实施例中，分支接头的分支点可为至少三价的，但可为四价、五价或六价原子，或呈现此类多重效价的基团。在一些实施例中，分支点是-N、-N(Q)-C、-O-C、-S-C、-SS-C、-C(O)N(Q)-C、-OC(O)N(Q)-C、-N(Q)C(O)-C或-N(Q)C(O)O-C；其中Q对于每次出现独立地为H或任选地被取代的烷基。在另一些实施例中，分支点是甘油或甘油衍生物。

[2145] 在一个实施例中，接头包含至少一个可切割的连接基团。

[2146] 作为非限制性例子，可切割的连接基团可在细胞外足够稳定，但在进入靶细胞内时被切割，以释放接头保持在一起的两个部分。作为非限制性例子，与在受试者的血液中、或在第二参考条件(其可例如选择为模拟或代表血液或血清中发现的条件)下相比，可切割的连接基团在靶细胞中或在第一参考条件(其可例如选择为模拟或代表细胞内条件)下被切割得快至少10倍或更多倍、快至少100倍。可切割的连接基团易受切割试剂例如pH、氧化还原电位或降解分子的存在的影响。一般地，切割试剂在细胞内比在血清或血液中更普遍或者以更高水平或活性发现。此类降解试剂的例子包括：选择用于特定底物或不具有底物特异性的氧化还原剂，包括例如存在于细胞中的氧化酶或还原酶或还原剂如硫醇，其可通过还原降解可氧化还原切割的连接基团；酯酶；内体或可产生酸性环境的试剂，例如导致pH为五或更低的那些；通过充当一般的酸、肽酶(其可为底物特异性的)和磷酸酶，可水解或降解酸可切割的连接基团的酶。

[2147] 作为非限制性例子，可切割的连接基团，例如二硫键可对pH敏感。人血清的pH为7.4，而平均细胞内pH略微更低，范围为约7.1-7.3。内体具有更酸性的pH，在5.5-6.0的范围内，并且溶酶体具有在约5.0下甚至更酸性的pH。一些接头将具有可切割的连接基团，其在

所需的pH下切割，从而释放来自细胞内的配体的阳离子脂质，或进入细胞的所需区室内。

[2148] 作为非限制性例子，接头可包括可被特定酶切割的可切割的连接基团。掺入接头内的可切割的连接基团的类型可取决于待靶向的细胞。例如，肝靶向配体可通过包括酯基的接头与阳离子脂质相连接。肝细胞富含酯酶，并且因此接头在肝细胞中比不富含酯酶的细胞类型中更有效地切割。富含酯酶的其它细胞类型包括肺、肾皮质和睾丸的细胞。

[2149] 作为非限制性例子，接头可含有肽键，其可在靶向富含肽酶的细胞类型(例如肝细胞和滑膜细胞)时使用。

[2150] 作为非限制性例子，可通过测试降解试剂(或条件)切割候选连接基团的能力，来评估候选可切割的连接基团的适合性。还期望还测试候选可切割的连接基团抵抗血液中的切割或当与其它非靶组织接触时的切割的能力。因此，可确定第一条件和第二条件之间对切割的相对敏感性，其中所述第一条件被选择为指示靶细胞中的切割，并且所述第二条件被选择为指示其它组织或生物流体例如血液或血清中的切割。评估可在无细胞系统、细胞、细胞培养、器官或组织培养或整个动物中进行。在无细胞或培养条件下进行初步评估，并且通过在整个动物中的进一步评估来确认可能是有用的。作为非限制性例子，与血液或血清(或在选择为模拟细胞外条件的体外条件下)相比，有用的候选化合物在细胞中(或在选择为模拟细胞内条件的体外条件下)被切割得快至少2倍、4倍、10倍或100倍。

[2151] 在一些实施例中，接头包含可氧化还原切割的连接基团。作为非限制性例子，一类可切割的连接基团是可氧化还原切割的连接基团，其在还原或氧化时被切割。可还原切割的连接基团的非限制性例子是二硫键连接基团(-S-S-)。为了确定候选可切割的连接基团是否是合适的“可还原切割的连接基团”，或者例如适合于与特定寡核苷酸部分和特定靶向试剂一起使用，可留心本文所述的方法。作为非限制性例子，候选物可通过使用本领域已知的试剂与二硫苏糖醇(DTT)或其它还原剂一起温育进行评估，其模拟在细胞例如靶细胞中将观察到的切割速率。候选物还可在选择为模拟血液或血清条件的条件下进行评估。作为非限制性例子，候选化合物在血液中被切割至多10％。作为非限制性例子，与血液(或在选择为模拟细胞外条件的体外条件下)相比，有用的候选化合物在细胞中(或在选择为模拟细胞内条件的体外条件下)被降解得快至少2倍、4倍、10倍或100倍。候选化合物的切割速率可在选择为模拟细胞内培养基的条件下使用标准酶动力学测定来确定，并且与选择为模拟细胞外培养基的条件进行比较。

[2152] 在一些实施例中，接头包含基于磷酸酯的可切割的连接基团，其被降解或水解磷酸基的试剂切割。切割细胞中磷酸基的试剂的例子是酶，例如细胞中的磷酸酶。基于磷酸酯的连接基团的例子是-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。另外的非限制性例子是-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-、-O-P(S)(H)-S-。另外的非限制性例子是-O-P(O)(OH)-O-。在各种实施例中，Rk为以下的任一种：OH、SH、NH2、BH_3、CH_3、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基和C_{6-10}芳基氧基，其中C_{1-6}烷基和C_{6-10}芳基是未被取代的或任选独立地被独立地选自卤素、羟基和NH_2的1至3个基团取代；并且R^4选自O、

S、NH或CH_2。

[2153] 在一些实施例中，接头包含酸可切割的连接基团，其为在酸性条件下被切割的连接基团。作为非限制性例子，酸可切割的连接基团在pH为约6.5或更低(例如，约6.0、5.5、5.0或更低)的酸性环境中被切割，或者通过可充当一般酸的试剂例如酶被切割。在细胞中，特定的低pH细胞器，例如内体和溶酶体可提供用于酸可切割的连接基团的切割环境。酸可切割的连接基团的例子包括但不限于腙、酯和氨基酸的酯。酸可切割基团可具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。在另外的非限制性例子中，当与酯的氧(烷氧基)附着的碳是芳基、被取代的烷基或叔烷基如二甲基戊基或叔丁基时。

[2154] 在一些实施例中，接头包含基于酯的连接基团。作为非限制性例子，基于酯的可切割的连接基团被酶如细胞中的酯酶和酰胺酶切割。基于酯的可切割的连接基团的例子包括但不限于亚烷基、亚烯基和亚炔基的酯。酯可切割的连接基团具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。这些候选物可使用与上述那些类似的方法进行评估。

[2155] 在一些实施例中，接头包含基于肽的切割基团。基于肽的可切割的连接基团被酶如细胞中的肽酶和蛋白酶切割。基于肽的可切割的连接基团是在氨基酸之间形成的肽键，以产生寡肽(例如，二肽、三肽等)和多肽。作为非限制性例子，基于肽的可切割基团不包括酰胺基(--C(O)NH--)。酰胺基可在任何亚烷基、亚烯基或亚炔基之间形成。肽键是在氨基酸之间形成的特殊类型的酰胺键，以产生肽和蛋白质。作为非限制性例子，基于肽的切割基团可限于在产生肽和蛋白质的氨基酸之间形成的肽键(即酰胺键)，并且不包括整个酰胺官能团。作为非限制性例子，基于肽的可切割的连接基团可具有通式-NHCHR^{A}C(O)NHCHR^{B}C(O)-，其中R^{A}和R^{B}是两个相邻氨基酸的R基团。这些候选物可使用与上述那些类似的方法进行评估。

[2156] 可使用本领域报道的任何接头，作为非限制性例子，包括以下中描述的那些：美国专利申请号20150265708。

[2157] 在一些实施例中，根据本公开内容，使用本领域已知的任何方法，将脂质与生物活性剂缀合。

[2158] 在实例中提供了用于将脂质与生物活性剂缀合的程序的非限制性例子。例如，可使用C6 PO接头将脂质(例如，硬脂酸或喇叭藻酸)缀合至寡核苷酸(例如，WV-3473)，以产生WV-3545，5'-Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3'，其中Mod015L001基于硬脂酸和C6 PO接头；以及WV-3546，，5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3'，其中Mod020L001基于喇叭藻酸和C6 PO接头；WV-3856，5'-Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3'，其中Mod015L001基于硬脂酸和C6 PO接头；和WV-3559，5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3'，其中Mod020L001基于喇叭藻酸和C6 PO接头。这些寡核苷酸在各种体外测定中是有效的。

[2159] 药物制剂

[2160] 药物组合物可包含脂质和生物活性剂。

[2161] 在各种实施例中，本公开内容涉及组合物或药物组合物，其包含脂质和生物活性剂和药学可接受的载体。

[2162] 在一些实施例中，药物组合物可特别配制用于以固体或液体形式施用，包括适于

下述的那些:经口施用,例如浸液(水性或非水性溶液或悬浮液),片剂,例如靶向用于经颊、舌下和全身吸收的那些,大丸剂,粉末,颗粒,用于施加于舌的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,如例如无菌溶液或悬浮液,或缓释制剂;局部施用,例如作为乳膏,软膏或控释贴剂,或者施加于皮肤、肺部或口腔的喷雾剂;阴道内或直肠内,例如作为阴道栓、乳膏或泡沫;舌下;经眼;透皮;或经鼻、肺部及其它粘膜表面。包含脂质和生物活性剂的药物组合物可通过以下递送:静脉内输注、皮下注射、肌内注射、鼻内、鞘内、局部、粘膜递送、阴道递送、经口递送、直肠内递送、结膜递送、眼内递送、透皮递送或本领域已知的任何其它模式。

[2163] 该药物组合物还可包含对于包含脂质和生物活性剂的组合物递送适当的任何组分。作为非限制性例子,此类组分包括药学可接受的盐、药学可接受的载体。

[2164] 药学可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学可接受的盐。在一些实施例中,药学可接受的盐包括但不限于无毒酸加成盐,其是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或者有机酸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基的盐,或者通过使用本领域中使用的其它方法,例如离子交换。在一些实施例中,药学可接受的盐包括但不限于己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐氟酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等等。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等等。在一些实施例中,适当时,药学可接受的盐包括使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[2165] 药学可接受的载体是本领域众所周知的。例如,如下文所述,可包括可接受的载体(例如,药学可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。

[2166] 如本文使用的,术语“药学可接受的载体”意指药学可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,涉及携带主题化合物或将主题化合物从身体的一个器官或部分转运到身体的另一个器官或部分。每种载体必须在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上是“可接受的”。可充当药学可接受的载体的材料的一些例子包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及药物制剂中采用的其它无毒相容物质。

[2167] 可用于制造药物组合物的药学可接受的载体或赋形剂包括但不限于:粘合剂、缓冲剂、崩解剂、分散剂和/或造粒剂、惰性稀释剂、润滑剂、油、防腐剂、表面活性剂和/或乳化

剂。此类赋形剂可任选地包括在药物组合物中。

[2168] 非限制性示例性稀释剂包括但不限于：碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、玉米淀粉、磷酸二钙、干淀粉、肌醇、高岭土、甘露醇、微晶纤维素、糖粉、碳酸钠、氯化钠、磷酸钠、乳糖、山梨糖醇、蔗糖和/或其组合。

[2169] 造粒剂和/或分散剂的非限制性例子包括但不限于：琼脂、海藻酸、膨润土、碳酸钙、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素、阳离子交换树脂、纤维素和木物品、柑橘果肉、粘土、玉米淀粉、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、交联羧甲基纤维素钠(如交联羧甲基纤维素)、瓜尔胶、硅酸镁铝(如VEEGUM®)、甲基纤维素、微晶淀粉、天然海绵、马铃薯淀粉、预胶化淀粉(如淀粉1500)、季铵化合物、硅酸盐、碳酸钠、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、十二烷基硫酸钠、羟基乙酸淀粉钠、木薯淀粉、水不溶性淀粉和/或其组合。

[2170] 非限制性示例性表面活性剂和/或乳化剂包括但不限于：聚氧乙烯月桂基醚[BRIJ®30]、阿拉伯胶、丙烯酸聚合物、琼脂、海藻酸和羧乙烯基聚合物、和丙二醇单硬脂酸酯、和SOLUTOL®)、苯扎氯铵、卡波姆、羧基聚亚甲基、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、酪蛋白、纤维素衍生物、西曲溴铵、鲸蜡醇、西吡氯铵、胆固醇、胆固醇、chondrux、胶质粘土(如膨润土[硅酸铝]和VEEGUM®[硅酸镁铝])、二甘醇单月桂酸酯、多库酯钠、蛋黄、月桂酸乙酯、油酸乙酯、乙二醇二硬脂酸酯、明胶、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、高分子量醇、硬脂醇、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、卵磷脂、长链氨基酸衍生物、甲基纤维素、天然乳化剂、油酸、油醇、果胶、PLUORINC®F 68、POLOXAMER®188、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚丙烯酸、聚乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇脂肪酸酯(如CREMOPHOR®)、聚氧乙烯酯(如聚氧乙烯单硬脂酸酯[MYRJ®45]、聚氧乙烯醚、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯脱水山梨糖醇[TWEENn®60]、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯[TWEEN®80]、聚亚甲基硬脂酸酯、聚乙烯醇)、油酸钾、粉状纤维素、海藻酸钠、十二烷基硫酸钠、油酸钠、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯[TWEEN®20]、脱水山梨糖醇单油酸酯[SPAN®80])、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯[SPAN®40]、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯[SPAN®60]、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯[SPAN®65]、蔗糖脂肪酸酯、黄蓍胶、三乙酸甘油单硬脂酸酯、三乙醇胺油酸酯、蜡、羊毛脂、黄原胶和/或其组合。

[2171] 非限制性示例性粘合剂包括但不限于：淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)；明胶；糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇)；天然和合成树胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、panwar胶、茄替胶、isapol外壳的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum®)；和落叶松阿拉伯半乳聚糖；海藻酸盐；聚环氧乙烷；聚乙二醇；无机钙盐；硅酸；聚甲基丙烯酸酯；蜡；水；醇；及其组合。

[2172] 非限制性示例性防腐剂可包括但不限于：酸性防腐剂、醇防腐剂、抗真菌防腐剂、抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和/或其它防腐剂。

[2173] 非限制性示例性抗氧化剂包括但不限于：α-生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[2174] 非限制性示例性螯合剂包括：柠檬酸一水合物、依地酸二钾、依地酸二钠、依地酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、富马酸、苹果酸、磷酸、依地酸钠、酒石酸和依地酸三钠。

[2175] 非限制性示例性抗微生物防腐剂包括但不限于:苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝醇、西曲溴胺、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、丙三醇、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[2176] 非限制性示例性抗真菌防腐剂包括但不限于:苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、苯甲酸钾、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[2177] 非限制性示例性醇防腐剂包括但不限于双酚、三氯叔丁醇、乙醇、羟基苯甲酸酯、苯酚、酚类化合物、苯乙醇和聚乙二醇。

[2178] 非限制性示例性酸性防腐剂包括但不限于乙酸、抗坏血酸、β-胡萝卜素、柠檬酸、脱氢乙酸、植酸、山梨酸、维生素A、维生素C、维生素E。其它防腐剂包括但不限于丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、西曲溴胺、去肟甲磺酸酯、乙二胺、EUXYL®、GERMABEN®II、GERMALL®115、GLYDANT PLUS®、KATHON™、对羟基苯甲酸甲酯、NEOLONE™、PHENONIP®、焦亚硫酸钾、亚硫酸钾、亚硫酸氢钠、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、十二烷基硫酸钠(SLS)、偏亚硫酸氢钠、生育酚乙酸酯和生育酚。

[2179] 非限制性示例性缓冲剂包括但不限于:乙酸盐缓冲溶液、海藻酸、氢氧化铝、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、甘油磷酸钙、氢氧化钙磷酸盐(calcium hydroxide phosphate)、乳酸钙、乙酰丙酸钙、柠檬酸盐缓冲溶液、D-葡糖醛酸、磷酸氢钙、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、乙醇、等渗盐水、氢氧化镁、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、戊酸、磷酸盐缓冲溶液、磷酸、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸钾混合物、丙酸、无热原水、林格氏溶液、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸钠混合物、三碱式磷酸钙、氨丁三醇和/或其组合。

[2180] 非限制性示例性润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、硬脂酸镁、麦芽、聚乙二醇、二氧化硅、乙酸钠、苯甲酸钠、氯化钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石和/或其组合。

[2181] 非限制性示例性油包括但不限于:杏仁油、杏桃仁油、鳄梨油、巴巴苏油、佛手柑油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、洋甘菊油、芥花油、蒿子油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、牛膝草油、肉豆蔻酸异丙酯油、荷荷巴油、夏威夷核果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、澳大利亚坚果油、锦葵油、芒果仁油、白芒花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、深海鱼油(orange roughy)、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花油、欧洲薄荷油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅胶油、大豆油、向日葵油、茶树油、蓟油、椿花油(tsubaki)、香根油、胡桃油和小麦胚芽油。

[2182] 非限制性示例性油包括但不限于:硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油和/或其组合。非限制性示例性赋形剂包括但不限于:可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和/或芳香剂。

[2183] 作为非限制性例子,在其结果显示于图I中的体外实验中,包含生物活性剂和脂质的组合物被递送到肌细胞增殖培养基中的细胞。作为非限制性例子,在其结果显示于图2至

6中的体内实验中，包含生物活性剂和脂质的组合物在PBS中皮下递送到小鼠。

[2184] 本文公开的包含脂质和生物活性物的任何组合物都可用于本文所述或本领域另外已知的任何药物组合物中。

[2185] 包含脂质和生物活性剂的药物组合物的递送方法

[2186] 包含脂质和生物活性剂的药物组合物可使用本领域已知的任何方法或装置或其它模式，包括但不限于本文所述的任何施用方法进行递送。

[2187] 作为非限制性例子：包含脂质和生物活性剂的药物组合物可以在含有常规无毒药学可接受的载体、佐剂和/或媒介物的剂量单元制剂中，经口、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾或直肠施用。如本文使用的，术语肠胃外包括经皮、皮下、血管内(例如静脉内)、肌内、腹膜内或鞘内注射、或输注技术等等。作为另一个非限制性例子：包含脂质和生物活性剂的药物组合物可通过以下递送：静脉内输注、皮下注射、肌内注射、鼻内、鞘内、局部、粘膜递送、阴道递送、经口递送、直肠内递送、结膜递送、眼内递送、透皮递送或本领域已知的任何其它模式。

[2188] 药物组合物可包含治疗有效量或剂量的脂质和生物活性剂。

[2189] 每天每千克体重约0.1mg至约140mg的剂量水平可用于治疗各种状况(每个受试者每天约0.5mg至约7g)。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。剂量单元形式一般含有约1mg至约500mg活性成分。应理解，关于任何特定受试者的具体剂量水平取决于各种因素，包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄率、药物组合和经历治疗的特定疾病的严重性。

[2190] 包含脂质和生物活性剂的任何组合物都可用于本文所述或本领域另外已知的任何药物组合物中，并且可与本文所述或本领域另外已知的任何递送方法一起使用。

[2191] 治疗方法

[2192] 如本文使用的，包含脂质和生物活性剂的组合物可用于治疗有此需要的受试者。

[2193] 在各种实施例中，生物活性剂针对特定靶基因或基因产物(例如RNA、蛋白质或其它基因产物)具有活性。在各种实施例中，生物活性剂针对特定靶基因或基因产物(例如RNA、蛋白质或其它基因产物)具有活性，其中所述基因或基因产物至少部分介导特定疾病或病症(例如，靶基因或者靶基因或基因产物相关病症或疾病)和/或与其相关。作为非限制性例子，如果生物活性剂是抗体，则抗体可结合特定的靶基因产物，并且靶基因产物至少部分介导与靶基因或基因产物相关的病症或疾病或者与其相关。

[2194] 如本文在包含脂质和生物活性剂的组合物的上下文中使用的，术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”等等指从病理过程缓解或病理过程的减轻。在本公开内容的上下文中，在它涉及本文下文所述的任何其它状况(除通过靶基因或基因产物例如蛋白质的表达介导的病理过程外)的范围内，术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”等等意指缓解或减轻与此类状况相关的至少一种症状，或者减缓或逆转此类状况的进展或预期进展，例如减缓脂质病症如动脉粥样硬化的进展。

[2195] 在疾病标记物或症状的背景下，“较低”意指此类水平中的统计学显著降低。降低可为例如至少10％、至少20％、至少30％、至少40％或更多。如果对于特定疾病或患有特定疾病的个体，靶基因或基因产物的水平或表达升高，用本公开内容的包含脂质和生物活性

剂的组合物治疗可优选地将靶基因的水平或表达减少至文献中考虑的水平，如在对于没有此类病症的个体正常的范围内。

[2196] 可通过评估mRNA(例如，经由RNA印迹或PCR)或蛋白质(例如蛋白质印迹)来测量靶基因的水平或表达。可通过测量靶基因转录速率(例如，经由RNA印迹；或逆转录酶聚合酶链反应或实时聚合酶链反应)，来确定包含脂质和生物活性剂的组合物对靶基因表达的作用。可例如通过在其中表达靶基因的组织的蛋白质印迹，对靶基因产物的水平进行直接测量。

[2197] 在本公开内容的另一个实施例中，可将包含脂质和生物活性剂的组合物施用于非人动物。例如，该组合物可给予鸡、火鸡、家畜动物(例如绵羊、猪、马、牛等)、伴侣动物(例如猫和犬)，并且可在癌症和病毒性疾病的治疗中具有功效。在每种情况下，生物活性剂选择为匹配动物基因组的靶基因或基因产物的特征(例如，结构、序列等)。

[2198] “治疗”意指预防、治疗、治愈或患者状况中指示身体状况的改善或不存在退化的任何其它变化。“治疗”意指靶基因相关疾病(例如，癌症或病毒性疾病)的治疗，或对患者具有的任何其它病的任何适当治疗。如本文使用的，术语“治疗(treatment)”和“治疗(treat)”指预防性或预防治疗和治愈性或疾病改善性治疗，包括治疗处于感染疾病或疑似患有疾病的危险中的患者、以及已生病或诊断为患有状况的患者。术语“治疗(treatment)”和“治疗(treat)”还指在个体中的健康维持和/或促进，所述个体未患有疾病但可能易于发展不健康状况(例如氮不平衡或肌肉损失)。在一个实施例中，“治疗”不包括疾病状态的预防。因此，本公开内容可用于压制靶基因或基因产物的表达和/或治疗个体中的靶基因相关疾病，所述个体受靶基因相关疾病折磨、或易受靶基因相关疾病影响。受靶基因相关疾病“折磨”的个体已证实了该疾病的可检测的症状特征，或者已在临床上显示已暴露于或携带靶基因相关疾病病原体或标记物。作为非限制性例子，受靶基因相关疾病折磨的个体可显示外在症状；或者可不显示外在症状，但可用临床试验显示携带与靶基因相关疾病相关的蛋白质标记物、或者与血液中的病原体相关的蛋白质或遗传物质。

[2199] “有效量”或“治疗有效量”是治疗个体的疾病或医学状况的量，或者更一般地，对个体提供营养、生理或医学益处的量。如本文使用的，短语“治疗有效量”和“预防有效量”指在治疗、预防或管理由靶基因表达介导的病理过程或由靶基因表达介导的病理过程的明显症状中提供治疗益处的量。治疗有效的具体量可由普通医学从业者容易地确定，并且可根据本领域已知的因素而变化，所述因素例如由靶基因表达介导的病理过程的类型、患者的病史和年龄、由靶基因表达介导的病理过程的阶段、以及抑制由靶基因介导的病理过程的其它试剂的施用。

[2200] 在本公开内容的各种实施例中，患者至少约为1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70或75岁。在各种实施例中，患者不超过约1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、90或100岁。在各种实施例中，患者具有至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380或400磅的体重。在各种实施例中，患者具有不超过约20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380或400磅的体重。

[2201] 在本公开内容的各种实施例中，剂量[仅测量活性成分]可为至少约1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000ng，1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、

850、900、950或1000微克，1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg。在各种实施例中，剂量可不超过约10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg。在各种实施例中，剂量可每天至少多于一次，每天一次，每周多于一次，每周一次，每两周一次，每月一次和/或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月，或其组合进行施用。

[2202] 在各种实施例中，剂量与个体的体重或体表面积相关联。可改变实际剂量水平以获得一定量的活性试剂，所述量对于特定患者、组合物和施用模式有效，而对患者无毒。所选择的剂量取决于各种药代动力学因素，包括所采用的特定生物活性剂的活性，施用途径，生物活性剂的排泄速率，治疗持续时间，与生物活性剂组合使用的其它药物、化合物和/或材料，患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康状况和既往病史，以及医学领域中众所周知的相似因素。具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定所需的生物活性剂的有效量。合适的剂量是有效产生疗效的最低剂量，或者足够低以产生疗效而不引起副作用的剂量的量。

[2203] 在治疗肌肉相关的疾病和病症中的用途。

[2204] 在各种实施例中，包含脂质和生物活性剂的组合物可用于治疗患有肌肉相关病症的受试者。

[2205] 在各种实施例中，肌肉相关病症是肌肉减少症、肌肉运动障碍、肌肉萎缩相关病症、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、由营养不良和疾病引起的骨骼肌退化、与胰岛素依赖性信号传导受损相关的肌肉相关疾病、肌营养不良、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌病。在一些实施例中，肌肉相关病症包括例如肩部僵硬、冷冻肩(由于年龄引起的僵硬肩)、类风湿性关节炎、肌筋膜炎、颈肌僵硬、颈肩臂综合征、鞭击综合征、扭伤、腱鞘炎症、腰痛综合征、骨骼肌萎缩等等。

[2206] 在一些实施例中，本公开内容提供了下述实施例：

[2207] 1.一种组合物，其包含脂质和生物活性剂。

[2208] 2.一种包含脂质和生物活性剂的组合物，其特征在于所述组合物将生物活性剂递送到细胞内。

[2209] 3.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到细胞的细胞质内。

[2210] 4.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到细胞的核内。

[2211] 5.一种包含脂质和生物活性剂的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到细胞内的水平高于对于不存在脂质的生物活性剂所观察到的水平。

[2212] 6.一种包含脂质和生物活性剂的组合物，其中所述组合物的特征在于它将生物活性剂递送到肌细胞内。

[2213] 7.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到肌细胞的细胞质中。

[2214] 8.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到肌细胞的核内。

[2215] 9.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物的特征在于当施用于受试者

时，所述组合物将生物活性剂递送到受试者中的肌细胞。

[2216] 10.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到肌细胞的细胞质中。

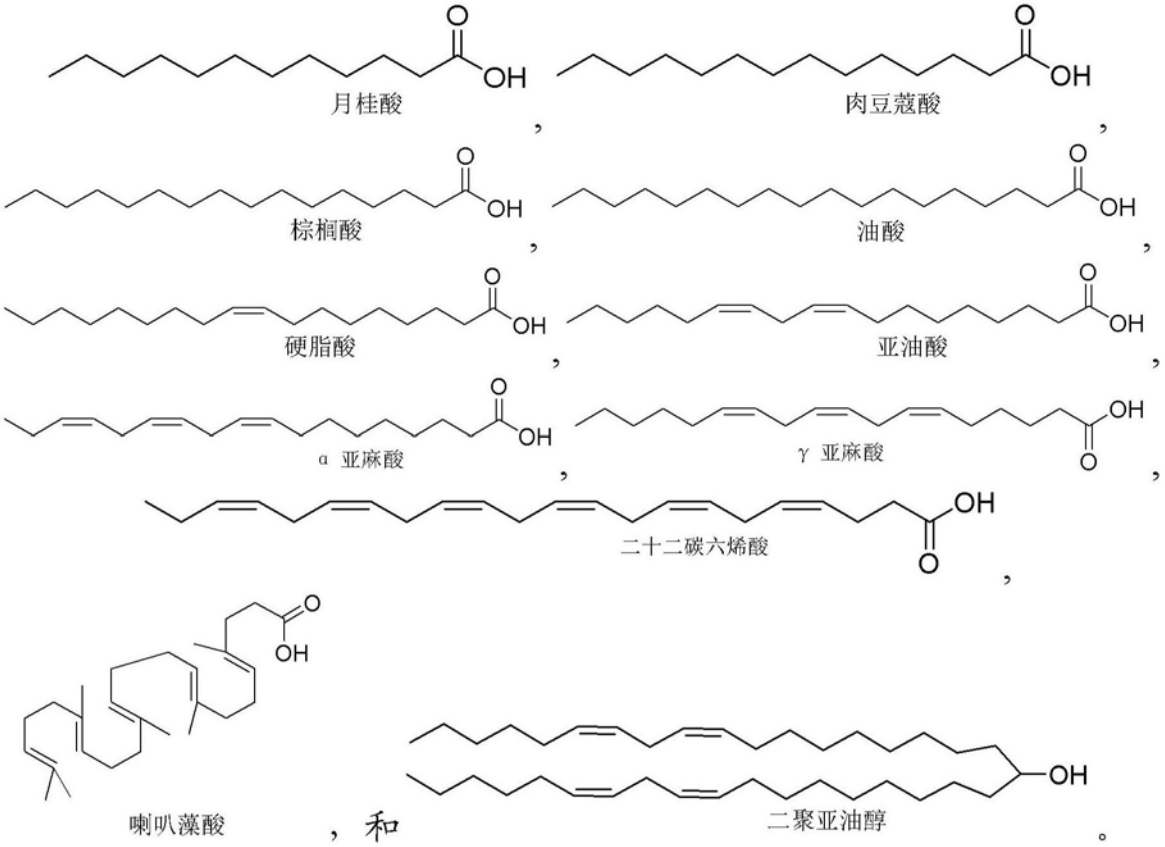
[2217] 11.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物将生物活性剂递送到肌细胞的核内。

[2218] 12.一种用于将生物活性剂递送到肌细胞或组织的组合物，其包含脂质和生物活性剂。

[2219] 13.一种包含生物活性剂和选自以下列表的脂质的组合物：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2220] 14.一种包含生物活性剂和选自以下的脂质的组合物：

[2221]



，和。

[2222] 15.一种包含生物活性剂和脂质的组合物，

[2223] 其中所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代，

[2224] 其中所述生物活性剂选自：小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗剂、疫苗、核酸和脂质。

[2225] 16.一种包含核酸和脂质的组合物，其用于将脂质递送到肌细胞或组织。

[2226] 17.一种包含多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述多种寡核苷酸共享：

[2227] 1)共同的碱基序列；

[2228] 2)共同的主链键合模式；和

[2229] 3)共同的主链磷修饰模式；

[2230] 其中所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合。

[2231] 18.一种手性控制的寡核苷酸组合物，其包含脂质和多种寡核苷酸，所述寡核苷酸共享：

[2232] 1)共同的碱基序列；

[2233] 2)共同的主链键合模式；和

[2234] 3)共同的主链磷修饰模式；

[2235] 其中：

[2236] b.所述组合物是手性控制的，其中多种寡核苷酸在一个或多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学；

[2237] c.所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸个别地与脂质缀合；和

[2238] d.所述多种寡核苷酸中的一种或多种寡核苷酸任选地且个别地与靶向化合物或部分缀合。

[2239] 19.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列。

[2240] 20.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列。

[2241] 21.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述核酸是基因组的。

[2242] 22.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述核酸是基因组的。

[2243] 23.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件是mRNA或其一部分。

[2244] 24.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件是mRNA或其一部分。

[2245] 25.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与细胞的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与疾病、病症或状况相关。

[2246] 26.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与疾病、病症或状况相关。

[2247] 27.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与肌细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与肌肉疾病、病症或状况相关。

[2248] 28.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述寡核苷酸包含与受试者的肌细胞中的核酸中的靶向元件的序列基本上互补的序列，其中所述靶向元件与肌肉疾病、病症或状况相关。

[2249] 29.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述肌肉疾病、病症或状况是DMD。

[2250] 30.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述核酸中的靶向元件是肌营养不良蛋白的转录物中的靶向元件。

[2251] 31.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述组合物中的寡核苷酸提供肌营养

不良蛋白的外显子51的外显子跳读。

[2252] 32.实施例17-31中任一个的组合物，其中所述多种寡核苷酸在五个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。

[2253] 33.实施例17-31中任一项的组合物，其中所述多种寡核苷酸在十个或更多个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学。

[2254] 34.实施例17-31中任一个的组合物，其中所述多种寡核苷酸在每个手性核苷酸间键合处共享相同的立体化学，使得它们共享共同的主链手性中心模式。

[2255] 35.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸通过糖部分独立地与脂质缀合。

[2256] 36.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的5'-OH独立地与脂质缀合。

[2257] 37.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸通过寡核苷酸上的3'-OH独立地与脂质缀合。

[2258] 38.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸通过核碱基部分独立地与脂质缀合。

[2259] 39.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸通过核苷酸间键合独立地与脂质缀合。

[2260] 40.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸独立地与脂质缀合。

[2261] 41.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述多种寡核苷酸中的每种寡核苷酸独立地与相同的脂质缀合。

[2262] 42.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述一种或多种寡核苷酸包含两种或更多种缀合的脂质。

[2263] 43.前述实施例中任何一个的组合物，其中所述一种或多种寡核苷酸包含两种或更多种缀合的脂质，其中所述脂质是相同的。

[2264] 44.实施例1-43中任一项的组合物，其中一种或多种寡核苷酸包含两种或更多种缀合的脂质，其中所述脂质是不同的。

[2265] 45.一种包含生物活性剂和脂质的组合物，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[2266] 46.一种将寡核苷酸递送到人受试者中的肌细胞或组织的方法，其包括：

[2267] (a)提供前述实施例中任何一个的组合物；和

[2268] (b)将组合物施用于人受试者，使得寡核苷酸被递送到受试者中的肌细胞或组织。

[2269] 47.一种用于将生物活性剂递送到肌细胞或组织的方法，其包括制备根据任何一个实施例的组合物，并且与细胞或组织与所述组合物接触。

[2270] 48.一种调节细胞中基因的转录物或基因产物水平的方法，所述方法包括使细胞与根据前述实施例中任何一个的组合物接触的步骤，其中所述生物活性剂能够调节转录物或基因产物的水平。

[2271] 49.一种用于抑制肌细胞或组织中的基因表达的方法，其包括制备根据前述实施例中任何一个的组合物，并且用所述组合物处理肌细胞或组织。

[2272] 50.一种用于抑制哺乳动物的肌细胞或组织中的基因表达的方法，其包括制备根据前述实施例中任何一个的组合物，并且将所述组合物施用于哺乳动物。

[2273] 51.一种治疗受试者中由肌细胞或组织中的一种或几种蛋白质的过表达引起的疾病的方法，所述方法包括将前述实施例中任何一个的组合物施用于受试者。

[2274] 52.一种治疗受试者中由一种或几种蛋白质的表达减少、抑制或缺失引起的疾病的方法，所述方法包括将前述实施例中任何一个的组合物施用于受试者。

[2275] 53.一种用于在受试者中生成免疫应答的方法，所述方法包括将根据前述实施例中任何一个的组合物施用于受试者，其中所述生物学活性化合物是免疫调节核酸。

[2276] 54.一种通过提供前述实施例中任何一个的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，用于治疗受试者中选自癌症，增殖性疾病、病症或状况，代谢疾病、病症或状况，炎性疾病、病症或状况以及病毒感染的疾病、病症或状况的体征和/或症状的方法。

[2277] 55.一种调节细胞中的外显子跳读量的方法，所述方法包括使细胞与根据前述实施例中任何一个的组合物接触的步骤，其中所述生物活性剂能够调节外显子跳读的量。

[2278] 56.一种将生物活性剂施用于有此需要的受试者的方法，其包括以下步骤：提供包含试剂和脂质的组合物，并且将所述组合物施用于受试者，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质。

[2279] 57.一种治疗受试者的疾病的方法，所述方法包括以下步骤：提供包含生物活性剂和脂质的组合物，并且将治疗有效量的组合物施用于受试者，其中所述试剂是本文公开的任何试剂，并且其中所述脂质是本文公开的任何脂质，并且其中所述疾病是本文公开的任何疾病。

[2280] 58.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含R^{LD}基团，其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$--SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中：

[2281] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[2282] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[2283] -Cy-是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环；和

[2284] 每个R独立地为氢，或者选自C_1-C_6脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[2285] 59.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2286] 60.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2287] 61.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链，其任选地被一个或多个C_{1-4}脂肪族基团取代。

[2288] 62.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含未被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2289] 63.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含不超过一个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2290] 64.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含两个或更多个任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

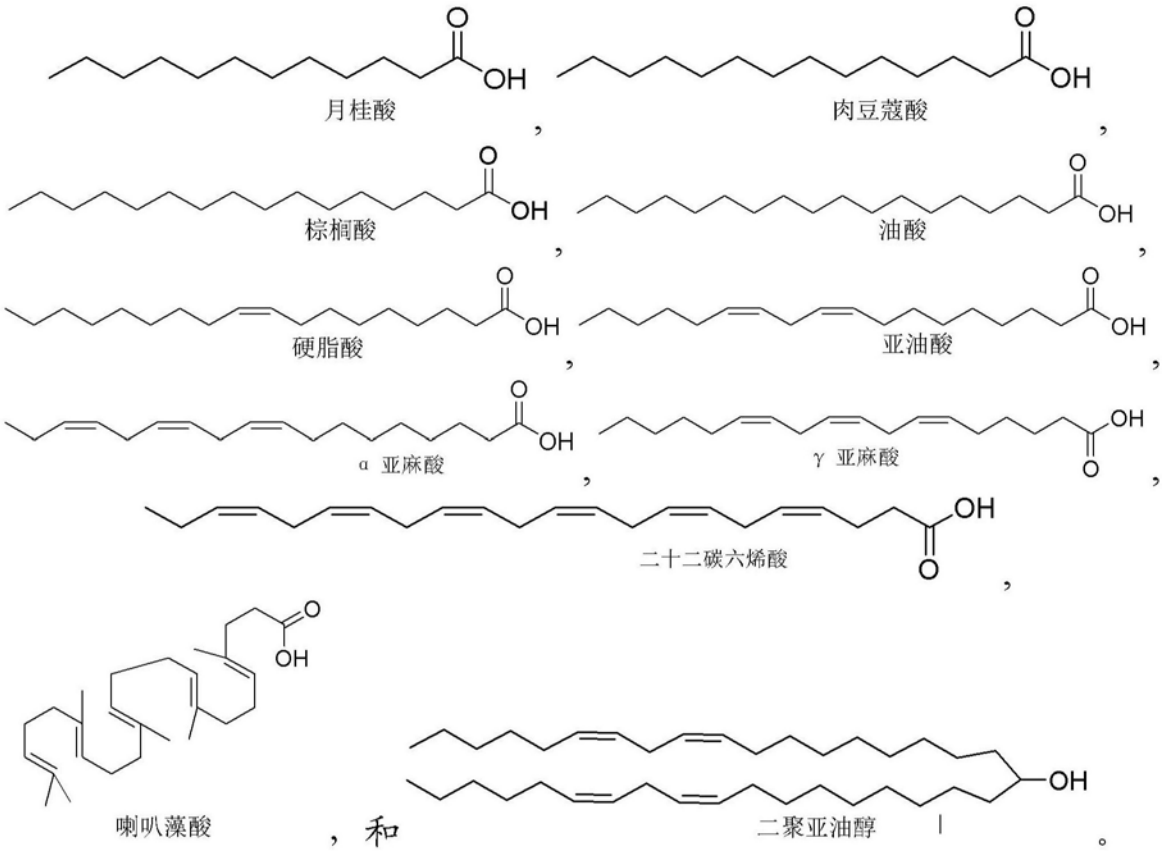
[2291] 65.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质不包含三环或多环部分。

[2292] 66.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质具有R^1-COOH的结构，其中R^1为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2293] 67.实施例16中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质通过其羧基缀合。

[2294] 68.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质选自：

[2295]



[2296] 69.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质与所述生物活性剂缀合。

[2297] 70.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质直接与生物活性剂缀合。

[2298] 71.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质经由接头与生物活性剂缀合。

[2299] 72.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述接头是-L-，其中L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N

(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[2300] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO$_2$R或-SO$_2$R，或：

[2301] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[2302] -Cy-是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环；和

[2303] 每个R独立地为氢，或者选自C$_1$-C$_6$脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地被取代的基团。

[2304] 73.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[2305] 74.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi试剂、miRNA、剪接转换寡核苷酸(SSO)、免疫调节核酸、适体、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、antigomir(例如，针对miRNA、lncRNA、ncRNA或其它核酸的拮抗剂)、质粒、载体或其一部分。

[2306] 75.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述RNAi试剂是siRNA、shRNA、miRNA、sisiRNA、部分双链体(meroduplex)RNA(mdRNA)、DNA-RNA嵌合体、包含两个错配(或更多个错配)的siRNA、中性siRNA、aiRNA、或者包含末端或内部间隔区的siRNA。

[2307] 76.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种中的每种寡核苷酸在相同位置处独立地与相同脂质缀合。

[2308] 77.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质通过接头与寡核苷酸缀合。

[2309] 78.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地与靶向化合物或部分缀合。

[2310] 79.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸独立地与脂质和靶向化合物或部分缀合。

[2311] 80.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种中的一种或多种寡核苷酸在一个末端处独立地与脂质缀合，并且在另一个末端处独立地与靶向化合物或部分缀合。

[2312] 81.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享相同的化学修饰模式。

[2313] 82.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享包含一个或多个碱基修饰的相同化学修饰模式。

[2314] 83.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享包含一个或多个糖修饰的相同化学修饰模式。

[2315] 84.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交，所述转录物含有与肌肉疾病相关联的突变，或者其水平、活性和/或分布与肌肉疾病相关联的突变。

[2316] 85.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述共同的碱基序列能够与肌细胞中的转录物杂交，并且所述组合物的特征在于当它在转录物剪接系统中与转录物接触时，相对于在选自组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合的参考条件下观察到的那种，转录物的剪接是改变的。

[2317] 86.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交。

[2318] 87.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述共同的碱基序列与肌营养不良蛋白的转录物杂交，并且所述组合物增加由肌营养不良蛋白编码的一种或多种功能性蛋白质或部分功能性蛋白质的产生。

[2319] 88.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述一种或多种寡核苷酸是一个或多个剪接转换寡核苷酸。

[2320] 89.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

[2321] 90.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3个或更多个2'-F。

[2322] 91.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[2323] 92.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含3个或更多个连续的2'-F。

[2324] 93.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

[2325] 94.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个2'-F。

[2326] 95.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[2327] 96.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的3个或更多个连续的2'-F。

[2328] 97.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[2329] 98.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个连续的2'-F。

[2330] 99.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的10个核苷酸内的3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

[2331] 100.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的10个核苷酸内的3个或更多个2'-F。

[2332] 101.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[2333] 102.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3'末端处的3个或更多个连续的2'-F。

[2334] 103.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2’-F。

[2335] 104.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的3个或更多个连续的2’-F。

[2336] 105.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2’-F。

[2337] 106.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个连续的2’-F。

[2338] 107.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个2’-F。

[2339] 108.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的10个核苷酸内的6个或更多个连续的2’-F。

[2340] 109.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的6个或更多个2’-F。

[2341] 110.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的7个或更多个连续的2’-F。

[2342] 111.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的7个或更多个连续的2’-F。

[2343] 112.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的3个或更多个连续的2’-F、在3’末端处的3个或更多个连续的2’-F、以及在5’末端2’-F和3’末端2’-F修饰之间的3个或更多个2’-OR。

[2344] 113.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在5’末端处的3个或更多个2’-F、在3’末端处的3个或更多个2’-F、以及在5’末端2’-F和3’末端2’-F修饰之间的3个或更多个2’-OR。

[2345] 114.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的7个或更多个2’-F。

[2346] 115.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的10个核苷酸内的5个或更多个连续的2’-F。

[2347] 116.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸共享共同的糖修饰模式，其包含在3’末端处的7个或更多个连续的2’-F。

[2348] 117.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸包含5’翼区-核心-翼区-3’结构，其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷，并且核心区域独立地包含3至10个核苷。

[2349] 118.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述多种寡核苷酸包含5’翼区-核心-3’或5’-核心-翼区-3’结构，其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷，并且核心区域独立地包含3至10个核苷。

[2350] 119.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2’-F。

[2351] 120.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3个或更多个

2’-F。

[2352] 121.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个2’-F。

[2353] 122.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2’-F。

[2354] 123.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3个或更多个连续的2’-F。

[2355] 124.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个连续的2’-F。

[2356] 125.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多2’-F。

[2357] 126.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域的每个糖包含2’-F。

[2358] 127.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[2359] 128.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含3个或更多个连续的手性核苷酸间键合。

[2360] 129.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含10％或更多的手性核苷酸间键合。

[2361] 130.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[2362] 131.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[2363] 132.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[2364] 133.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个Rp连续核苷酸间键合。

[2365] 134.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多Rp核苷酸间键合。

[2366] 135.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域的每个核苷酸间键合是Rp。

[2367] 136.实施例1-134中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[2368] 137.实施例1-134中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[2369] 138.实施例1-134中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多Sp核苷酸间键合。

[2370] 139.实施例1-134中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[2371] 140.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2’-F。

[2372] 141.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3个或更多个2’-F。

[2373] 142.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含5个或更多个2’-F。

[2374] 143.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2’-F。

[2375] 144.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3个或更多个连续的2’-F。

[2376] 145.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含5个或更多个连续的2’-F。

[2377] 146.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多2’-F。

[2378] 147.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域的每个糖包含2’-F。

[2379] 148.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[2380] 149.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含5个或更多个连续核苷酸间键合。

[2381] 150.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多手性核苷酸间键合。

[2382] 151.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[2383] 152.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[2384] 153.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[2385] 154.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含5个或更多个Rp连续核苷酸间键合。

[2386] 155.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多Rp核苷酸间键合。

[2387] 156.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域的每个核苷酸间键合是Rp。

[2388] 157.实施例1-155中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含3个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[2389] 158.实施例1-155中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[2390] 159.实施例1-155中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含10％、20％、

30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多Sp核苷酸间键合。

[2391] 160.实施例1-155中任何一个的组合物或方法，其中3’翼区区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[2392] 161.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区和3’翼区具有相同的长度、化学修饰的模式、主链核苷酸间键合的模式和主链手性中心的模式。

[2393] 162.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。

[2394] 163.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[2395] 164.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Rp硫代磷酸酯键合。

[2396] 165.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是手性核苷酸间键合。

[2397] 166.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[2398] 167.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Rp硫代磷酸酯键合。

[2399] 168.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2’-OR。

[2400] 169.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含3个或更多个2’-OR。

[2401] 170.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含5个或更多个连续的2’-OR。

[2402] 171.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多2’-OR。

[2403] 172.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域的每个糖包含2’-OR。

[2404] 173.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中2’-OR修饰是2’-OMe修饰。

[2405] 174.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含3个或更多个手性核苷酸间键合。

[2406] 175.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含5个或更多个连续的手性核苷酸间键合。

[2407] 176.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含10％或更多的手性核苷酸间键合。

[2408] 177.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域的每个核苷酸间键合是手性的。

[2409] 178.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域的每个核苷酸间键合是硫代磷酸酯键合。

[2410] 179.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中核心区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[2411] 180.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含3个或更多个Sp手性核苷酸间键合。

[2412] 181.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含5个或更多个Sp连续核苷酸间键合。

[2413] 182.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的Sp核苷酸间键合。

[2414] 183.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中核心区域的每个核苷酸间键合是Sp。

[2415] 184.实施例1-182中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[2416] 185.实施例1-182中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含3个或更多个Rp手性核苷酸间键合。

[2417] 186.实施例1-182中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含5个或更多个Rp连续核苷酸间键合。

[2418] 187.实施例1-182中任何一个的组合物或方法,其中核心区域包含10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多Rp核糖核苷酸间键合。

[2419] 188.实施例1-178中任何一个的组合物或方法,其中核心区域的每个核苷酸间键合是Rp。

[2420] 189.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中5’翼区区域包含10%或更多的Sp核苷酸间键合。

[2421] 190.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域包含10%或更多的Sp核苷酸间键合。

[2422] 191.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中5’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Sp硫代磷酸酯键合。

[2423] 192.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中3’翼区区域和核心区域之间的核苷酸间键合是Sp硫代磷酸酯键合。

[2424] 193.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述核酸是剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[2425] 194.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述核酸是靶向肌营养不良蛋白的剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[2426] 195.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述核酸是靶向肌营养不良蛋白外显子51、45、53或44的剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[2427] 196.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述核酸是靶向肌营养不良蛋白外显子51的剪接转换寡核苷酸(SSO)。

[2428] 197.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述免疫调节核酸是CpG寡核苷酸。

[2429] 198.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述免疫调节核酸是CpG寡核苷酸,其能够激动TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答。

[2430] 199.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述免疫调节核酸是CpG寡核

苷酸，其能够拮抗TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答。

[2431] 200.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述寡核苷酸包含约14至约49个核苷酸的链。

[2432] 201.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述寡核苷酸还包含第二链。

[2433] 202.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述寡核苷酸包含对碱基、糖或核苷酸间键合的至少一种修饰。

[2434] 203.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述修饰是在2'碳处的糖修饰。

[2435] 204.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述修饰是选自以下的在2'碳处的糖修饰：2'-MOE、2'-OMe和2'-F。

[2436] 205.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是核酸。

[2437] 206.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是免疫调节核酸。

[2438] 207.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是激动或拮抗免疫应答的CpG寡核苷酸。

[2439] 208.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是激动或拮抗TLR9介导的或TLR9相关的免疫应答的CpG寡核苷酸。

[2440] 209.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是小分子，并且其中所述小分子是疏水的。

[2441] 210.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是选自固醇和疏水性维生素的疏水性小分子。

[2442] 211.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是胆固醇。

[2443] 212.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是选自以下的蛋白质：核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽、与蛋白质连接的小分子和糖蛋白。

[2444] 213.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是以单链或部分双链寡聚体形式的核酸或者由核糖核苷酸组成的聚合物。

[2445] 214.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是选自以下的核酸：miRNA、反义寡核苷酸、siRNA、免疫刺激性寡核苷酸、适体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶和编码特定基因或siRNA的质粒。

[2446] 215.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述细胞或组织是肌细胞或组织。

[2447] 216.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是寡核苷酸。

[2448] 217.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是介导外显子跳读的寡核苷酸。

[2449] 218.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂是介导外显子跳读的立体限定的寡核苷酸。

[2450] 219.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述疾病或病症是肌肉相关疾病或病症。

[2451] 220.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述肌肉相关病症是肌肉减少

症、肌肉运动障碍、肌肉萎缩相关病症、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、杜兴氏肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、由营养不良和疾病引起的骨骼肌退化、与胰岛素依赖性信号传导受损相关的肌肉相关疾病、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌病。

[2452] 221.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有肌肉病症。

[2453] 222.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有肌营养不良。

[2454] 223.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述细胞或组织是肌细胞或组织，其中所述生物活性剂是立体限定的寡核苷酸，其是剪接转换寡核苷酸，并且其中所述受试者患有杜兴氏肌营养不良。

[2455] 224.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述寡核苷酸的序列包含在说明书的表中列出的序列或由其组成。

[2456] 225.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述寡核苷酸的序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU或由UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU组成。

[2457] 226.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[2458] 227.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2459] 228.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2460] 229.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2461] 230.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2462] 231.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2463] 232.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2464] 233.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N

(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[2465] 234.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2466] 235.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{60}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2467] 236.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2468] 237.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-，其中每个变量独立地如本文定义和描述。

[2469] 238.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2470] 239.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含任选地被取代的C_{10}-C_{40}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2471] 240.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述组合物还包含选自以下的一种或多种另外的组分：多核苷酸、碳酸酐酶抑制剂、染料、嵌入试剂、吖啶、交联剂、补骨脂素、丝裂霉素C、卟啉、TPPC4、泰克萨菲瑞、Sapphyrin、多环芳烃、吩嗪、二氢吩嗪、人工核酸内切酶、螯合剂、EDTA、烷化剂、磷酸盐、氨基、巯基、PEG、PEG-40K、MPEG、[MPEG]$_2$、聚氨基、烷基、被取代的烷基、放射性标记的标记物、酶、半抗原生物素、转运/吸收促进剂、阿司匹林、维生素E、叶酸、合成的核糖核酸酶、蛋白质、糖蛋白、肽、对于共配体具有特异性亲和力的分子、抗体、激素、激素受体、非肽种类、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。

[2472] 241.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述脂质包含C_{10}-C_{80}线性、饱和或部分不饱和脂肪族链。

[2473] 242.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述组合物还包含连接生物活性剂和脂质的接头，其中所述接头选自：不带电荷的接头；带电荷的接头；包含烷基的接头；包含磷酸酯的接头；分支的接头；不分支的接头；包含至少一个切割基团的接头；包含至少一个氧化还原切割基团的接头；包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头；包含至少一个酸切割基团的接头；包含至少一个基于酯的切割基团的接头；以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[2474] 243.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物。

[2475] 244.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述：寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物，其中所述

寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成:本文所述的任何寡核苷酸的序列。

[2476] 245.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述:寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成:表4A中列出的任何寡核苷酸的序列。

[2477] 246.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述:寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成:剪接转换寡核苷酸的序列。

[2478] 247.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述:寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成:能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子跳读的寡核苷酸的序列。

[2479] 248.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述:寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含下述或由下述组成:能够跳读或介导肌营养不良蛋白基因中的外显子51跳读的寡核苷酸的序列。

[2480] 249.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述生物活性剂包含下述或由下述组成或是下述:寡核苷酸或寡核苷酸组合物或手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含以下任一种的序列或由以下任一种的序列组成:WV-887、WV-896、WV-1709、WV-1710、WV-1714、WV-2095、WV-2100、WV-2106、WV-2107、WV-2108、WV-2109、WV-2223、WV-2224、WV-2225、WV-2226、WV-2227、WV-2228、WV-2229、WV-2230、WV-2438、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2529、WV-2530、WV-2531、WV-2533、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。

[2481] 250.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述寡核苷酸的序列包括以下任何一种或多种:碱基序列(包括长度);对糖和碱基部分的化学修饰模式;主链键合的模式;天然磷酸酯键合、硫代磷酸酯键合、硫代磷酸酯三酯键合及其组合的模式;主链手性中心的模式;手性核苷酸间键合的立体化学(Rp/Sp)模式;主链磷修饰的模式;在核苷酸间磷原子上的修饰模式,例如式I的$-S^-$和$-L-R^1$。

[2482] 251.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述肌细胞或组织选自:骨骼肌、平滑肌、心肌、横膈膜、腓肠肌、四头肌、三头肌和/或心脏。

[2483] 252.前述实施例中任何一个的方法,其中所述方法将生物活性剂递送到细胞的细胞质内。

[2484] 253.前述实施例中任何一个的方法,其中所述方法将生物活性剂递送到细胞的核内。

[2485] 254.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中手性核苷酸间键合是硫代磷酸酯。

[2486] 255.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述共同的碱基序列与以下的转录物杂交:肌营养不良蛋白、肌肉生长抑制素、亨廷顿蛋白、肌肉生长抑制素受体、ActRIIB、ActRIIA、DMPK、Malat1、SMN2、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、前蛋白转化酶

枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、SMAD7或KRT14(角蛋白14)。

[2487] 256.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述组合物将生物活性剂递送到细胞内的水平高于对于不存在脂质的生物活性剂所观察到的水平。

[2488] 257.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其特征在于所述组合物具有比不存在脂质的组合物观察到的那种更高的hTLR9拮抗剂活性。

[2489] 258.一种用于减少hTLR9激动剂活性的方法,其包括将生物活性剂与一种或多种脂质缀合。

[2490] 259.一种用于增加hTLR9拮抗剂活性的方法,其包括将生物活性剂与一种或多种脂质缀合。

[2491] 260.实施例258-259中任何一个的方法,其特征在于与不存在脂质的生物活性剂相比,所述激动剂活性减少,或所述拮抗剂活性增加。

[2492] 261.实施例258-260中任何一个的方法,其中所述生物活性剂是寡核苷酸。

[2493] 262.实施例258-261中任何一个的方法,其中所述生物活性剂是前述实施例中任何一个的寡核苷酸。

[2494] 263.实施例258-262中任何一个的方法,其中所述脂质是前述实施例中任何一个的脂质。

[2495] 264.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述脂质经由接头与生物活性剂缀合。

[2496] 265.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述接头是-L^{LD}-。

[2497] 266.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述接头是-L-。

[2498] 267.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述接头是-NH-(CH2)6-。

[2499] 268.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述接头是-C(O)-NH-(CH2)6-P(O)(O-)-。

[2500] 269.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述接头是-C(O)-NH-(CH2)6-P(O)(S-)-。

[2501] 270.实施例268或269的组合物,其中所述脂质是通过形成酰胺基-C(O)-NH-与接头连接的脂肪酸,并且所述寡核苷酸通过在其5'-OH或3'-OH与接头的-P(O)(O-)-或-P(O)(S-)-之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键合与接头连接。

[2502] 271.实施例268或269的组合物,其中所述脂质是通过形成酰胺基-C(O)-NH-与接头连接的脂肪酸,并且所述寡核苷酸通过在其5'-OH与接头的-P(O)(O-)-或-P(O)(S-)-之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键合与接头连接。

[2503] 272.实施例268或269的组合物,其中所述脂质是通过形成酰胺基-C(O)-NH-与接头连接的脂肪酸,并且所述寡核苷酸通过在其3'-OH与接头的-P(O)(O-)-或-P(O)(S-)-之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键合与接头连接。

[2504] 273.前述实施例中任何一个的组合物,其还包含一种或多种靶向组分。

[2505] 274.一种组合物,其包含具有以下结构的多种化合物:

[2506] A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}或其盐,

[2507] 其中:

[2508] A^c为生物活性剂;

[2509] a为1-1000；

[2510] b为1-1000；

[2511] 每个L^{LD}独立地为接头部分；和

[2512] 每个R^{LD}独立地为脂质部分或靶向组分，其中至少一个R^{LD}为脂质部分。

[2513] 275.一种组合物，其包含具有以下结构的多种化合物：

[2514] A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}或其盐，

[2515] 其中：

[2516] A^c为生物活性剂；

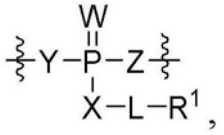
[2517] a为1-1000；

[2518] b为1-1000；

[2519] 每个L^{LD}独立地为共价键或者任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为T^{LD}或选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[2520] 每个R^{LD}独立地为任选地被取代的C_1-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[2521] T^{LD}具有以下结构：

[2522] 

[2523] W为O、S或Se；

[2524] X、Y和Z各自独立地为-O-、-S-、-N(-L-R^1)-或L；

[2525] L为共价键或者任选地被取代的、线性或分支C_1-C_{10}亚烷基，其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-；

[2526] R^1为卤素、R或任选地被取代的C_1-C_{50}脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$- -SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-

[2527] 每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R,或:

[2528] 两个R′连同其插入原子一起形成任选地被取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[2529] -Cy-为选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地被取代的二价环;并且

[2530] 每个R独立地为氢,或者选自C_1-C_6脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地被取代的基团。

[2531] 276.实施例274-275中任何一个的组合物,其中A^c为寡核苷酸链($[H]_b$-Ac为寡核苷酸)。

[2532] 277.实施例1-273中任何一个的组合物或方法,其中所述组合物是实例274-276中任何一个的组合物。

[2533] 278.实施例274-277中任何一个的组合物或方法,其中所述一种或多种寡核苷酸具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$的结构。

[2534] 279.实施例274-277中任何一个的组合物或方法,其中所述一种或多种寡核苷酸具有[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}的结构。

[2535] 280.实施例274-279中任何一个的组合物或方法,其中L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}和R^{LD}的组合、或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一种或多种脂质部分。

[2536] 281.实施例274-279中任何一个的组合物或方法,其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一种或多种脂质部分。

[2537] 282.实施例274-280中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}包含一种或多种脂质部分。

[2538] 283.实施例274-279中任何一个的组合物或方法,其中L^{LD}、R^{LD}、L^{LD}和R^{LD}的组合、或-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一种或多种靶向组分。

[2539] 284.实施例274-279中任何一个的组合物或方法,其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$包含一种或多种靶向组分。

[2540] 285.实施例274-280中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}包含一种或多种靶向组分。

[2541] 286.实施例274-285中任何一个的组合物或方法,其中b为1。

[2542] 287.实施例274-286中任何一个的组合物或方法,其中a为1。

[2543] 288.实施例274-287中任何一个的组合物或方法,其中A^c包含一个或多个经修饰的碱基、糖或核苷酸间键合部分。

[2544] 289.实施例274-288中任何一个的组合物或方法,其中A^c包含一个或多个手性核苷酸间键合。

[2545] 290.实施例274-289中任何一个的组合物或方法,其中A^c包含一个或多个手性核苷酸间键合,并且A^c的每个手性核苷酸间键合是手性控制的。

[2546] 291.实施例274-290中任何一个的组合物或方法,其中具有A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或[(A^c)$_a$-L^{LD}]$_b$-R^{LD}结构的寡核苷酸具有由以下限定的特定类型:1)碱基序列;2)主链键合的模式;3)主链手性中心的模式;以及4)A^c的主链磷修饰的模式。

[2547] 292.实施例274-287中任何一个的组合物或方法,其中A^c为前述实施例中任何一个的寡核苷酸链。

[2548] 293.实施例274-292中任何一个的组合物或方法,其中A^c为前述实施例中任何一个的寡核苷酸,其通过糖部分(-O-)的羟基与L^{LD}连接。

[2549] 294.实施例274-293中任何一个的组合物或方法,其中A^c为前述实施例中任何一个的寡核苷酸,其通过其5'-O-与L^{LD}连接。

[2550] 295.实施例274-292中任何一个的组合物或方法,其中A^c为前述实施例中任何一个的寡核苷酸,其通过核碱基与L^{LD}连接。

[2551] 296.实施例274-292中任何一个的组合物或方法,其中A^c为前述实施例中任何一个的寡核苷酸,其通过核苷酸间键合与L^{LD}连接。

[2552] 297.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为选自任何表并且与L^{LD}和R^{LD}连接的寡核苷酸($[H]_b$-Ac为选自任何表的寡核苷酸)。

[2553] 298.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-887($[H]_b$-Ac为WV-887)。

[2554] 299.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-892。

[2555] 300.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-896。

[2556] 301.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-1714。

[2557] 302.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2444。

[2558] 303.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2445。

[2559] 304.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2526。

[2560] 305.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2527。

[2561] 306.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2528。

[2562] 307.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2530。

[2563] 308.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2531。

[2564] 309.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2578。

[2565] 310.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2580。

[2566] 311.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2587。

[2567] 312.实施例274-294中任何一个的组合物或方法,其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-

3047。

[2568] 313.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3152。

[2569] 314.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3472。

[2570] 315.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3473。

[2571] 316.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3507。

[2572] 317.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3508。

[2573] 318.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3509。

[2574] 319.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3510。

[2575] 320.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3511。

[2576] 321.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3512。

[2577] 322.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3513。

[2578] 323.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3514。

[2579] 324.实施例274-294中任何一个的组合物或方法，其中A^c为与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3515。

[2580] 325.实施例274-324中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}独立地为共价键或者任选地被取代的C_1-C_{10}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为T^{LD}或选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-。

[2581] 326.实施例274-324中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为任选地被取代的C_1-C_{10}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-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′)-和-C(O)O-或T^{LD}，其中W为O或S，Y和Z各自独立地为-O-、-S-或-L-。

[2582] 327.实施例274-324中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为任选地被取代的C_1-C_{10}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-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′)-和-C(O)O-或T^{LD}，其中W为O或S，X和Y各自独立地为-O-、-S-或-L-，并且Z为共价键。

[2583] 328.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}连接至A^c的羟基。

[2584] 329.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}连接至A^c的5'-OH。

[2585] 330.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}连接至A^c的3'-OH。

[2586] 331.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中每个R′独立地为-R、-C(O)R、-CO_2R或-SO_2R，或：

[2587] 两个R′连同其插入原子一起形成具有0-10个杂原子的任选地被取代的C_3-C_{14}单环、双环或多环芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[2588] 332.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中-Cy-是任选地被取代的二价环，其选自具有0-10个杂原子的C_3-C_{14}单环、双环或多环亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基。

[2589] 333.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中每个R独立地为氢或者选自以下的任选地被取代的基团：具有0-10个杂原子的C_1-C_6脂肪族基和C_3-C_{14}单环、双环或多环芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[2590] 334.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为T^{LD}。

[2591] 335.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

[2592] 336.实施例274-326中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为-C(O)-NH-$(CH_2)_6$-T^{LD}-。

[2593] 337.实施例336的组合物或方法，其中-C(O)-与-R^{LD}连接。

[2594] 338.实施例274-337中任何一个的组合物或方法，其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-连接。

[2595] 339.实施例274-338中任何一个的组合物或方法，其中T^{LD}与A^c的5'-O-或连接。

[2596] 340.实施例274-338中任何一个的组合物或方法，其中T^{LD}与A^c的3'-O-或连接。

[2597] 341.实施例274-340中任何一个的组合物或方法，其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-形成硫代磷酸酯键合。

[2598] 342.实施例341的组合物或方法，其中硫代磷酸酯键是手性控制的并且是Sp。

[2599] 343.实施例341的组合物或方法，其中硫代磷酸酯键是手性控制的并且是Rp。

[2600] 344.实施例274-340中任何一个的组合物或方法，其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-形成磷酸酯键合。

[2601] 345.实施例274-324中任何一个的组合物或方法，其中L^{LD}为共价键。

[2602] 346.前述实施例中任何一个的组合物或方法，R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为选自以下的任选地被取代的基团：C_1-C_6亚烷基、C_1-C_6亚烯基、-c≡c-、C_1-C_6杂脂肪族部分、-C(R′)$_2$-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R′)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR′)-、-C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)N(R′)-、-N(R′)C(O)-、-N(R′)C(O)O-、-OC(O)N(R′)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R′)-、-N(R′)S(O)$_2$-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-。

[2603] 347.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-C

(O)-。

[2604] 348.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-C(O)-。

[2605] 349.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地替换为-C(O)-。

[2606] 350.前述实施例中任何一个的组合物或方法,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个或更多个碳原子。

[2607] 351.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中至少一种R^{LD}包含或是靶向组分。

[2608] 352.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中至少一种R^{LD}是靶向组分。

[2609] 353.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中至少一种R^{LD}包含脂质组分。

[2610] 354.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中至少一种R^{LD}是脂质组分。

[2611] 355.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

[2612] 356.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

[2613] 357.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为任选地被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

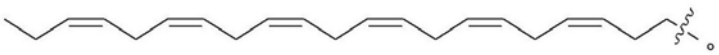
[2614] 358.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{80}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

[2615] 359.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{60}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

[2616] 360.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为未被取代的C_{10}-C_{40}饱和或部分不饱和的脂肪族基团。

[2617] 361.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为棕榈基。

[2618] 362.前述实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为

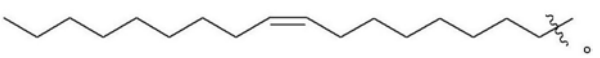
 。

[2619] 363.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为月桂基。

[2620] 364.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为肉豆蔻基。

[2621] 365.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为硬脂基。

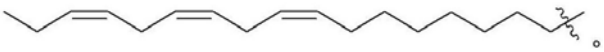
[2622] 366.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为

 。

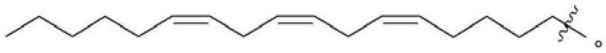
[2623] 367.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为

 。

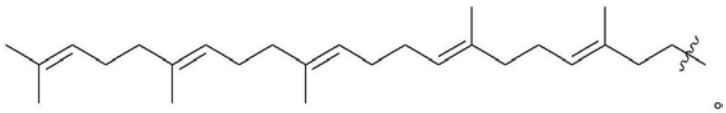
[2624] 368.实施例274-360中任何一个的组合物或方法,其中R^{LD}为

 。

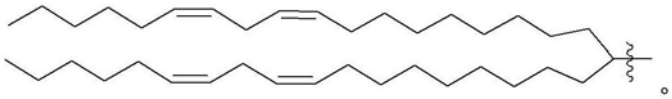
[2625] 369.实施例274-360中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



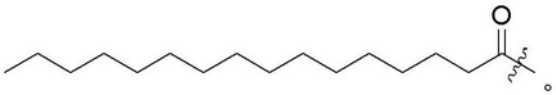
[2626] 370.实施例274-360中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



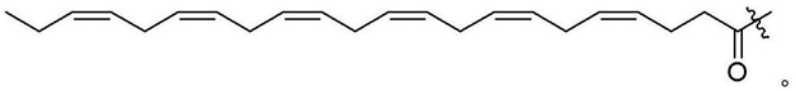
[2627] 371.实施例274-360中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



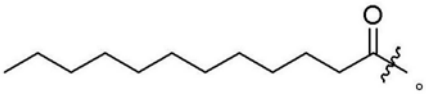
[2628] 372.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



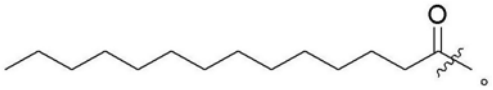
[2629] 373.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



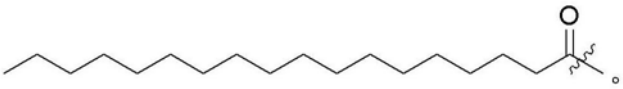
[2630] 374.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



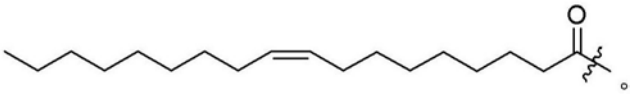
[2631] 375.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



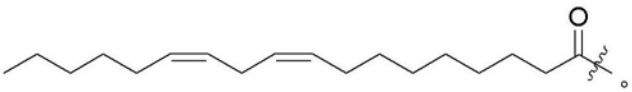
[2632] 376.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



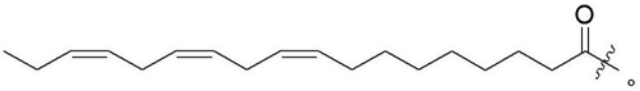
[2633] 377.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



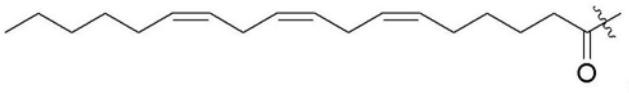
[2634] 378.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



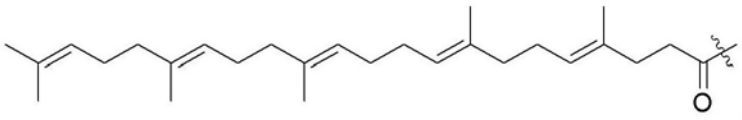
[2635] 379.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



[2636] 380.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为

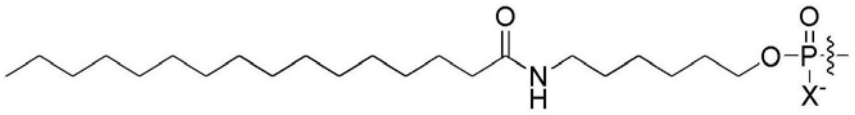


[2637] 381.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



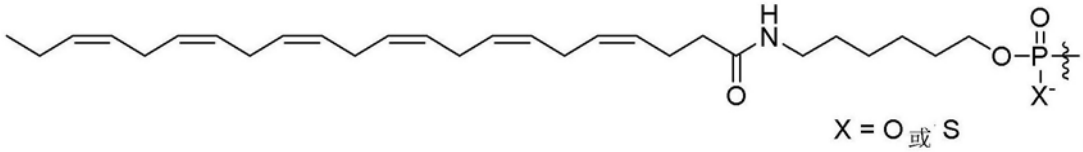
。

[2638] 382.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



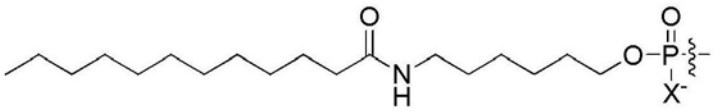
。

[2639] 383.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



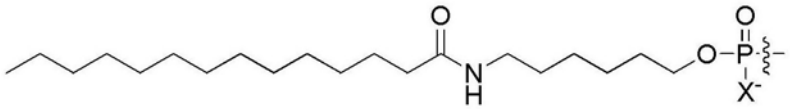
。

[2640] 384.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



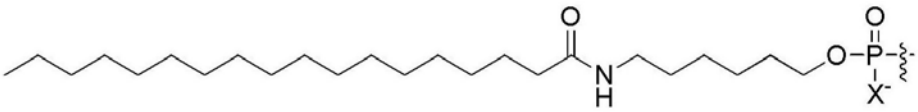
。

[2641] 385.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



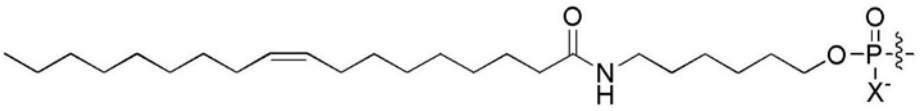
。

[2642] 386.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



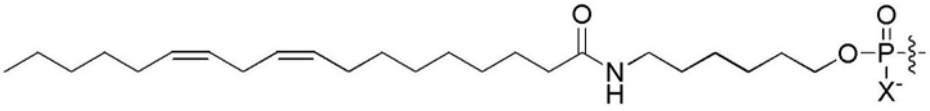
。

[2643] 387.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



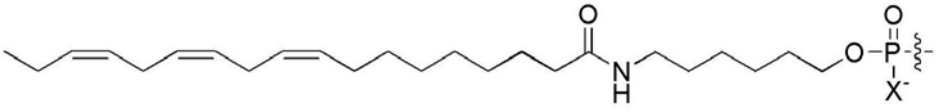
。

[2644] 388.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



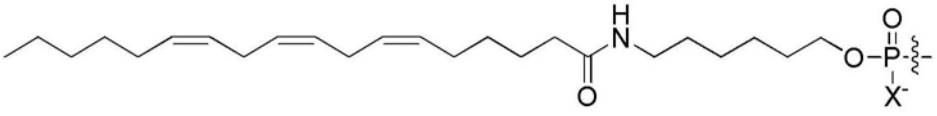
。

[2645] 389.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



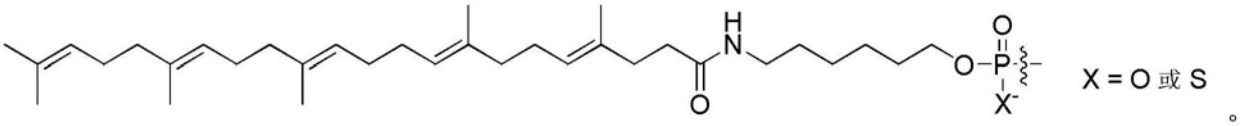
。

[2646] 390.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



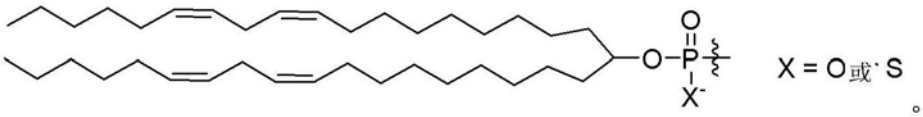
。

[2647] 391.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



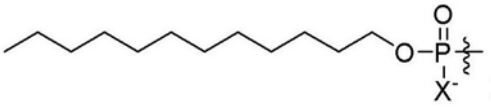
。

[2648] 392.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



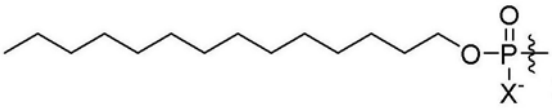
。

[2649] 393.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为



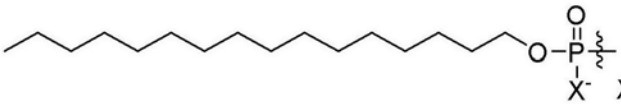
。

[2650] 394.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为或



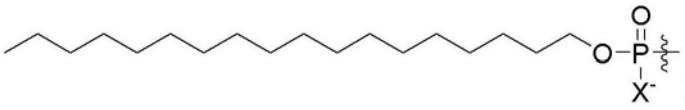
。

[2651] 395.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LD}为v



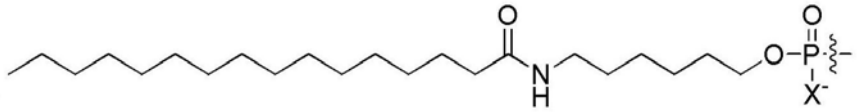
。

[2652] 396.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中R^{LLD}为



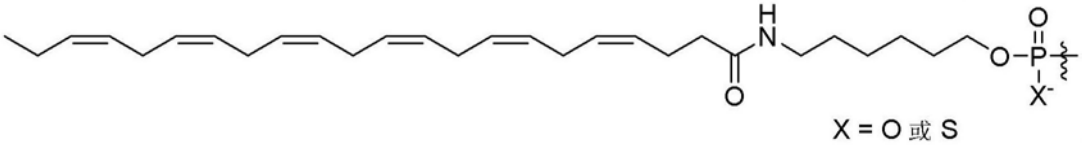
。

[2653] 397.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$为



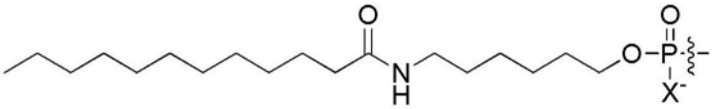
。

[2654] 398.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$为



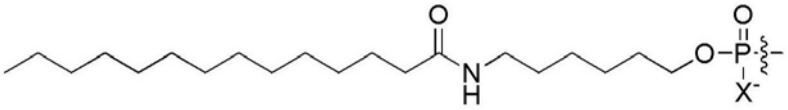
。

[2655] 399.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$为



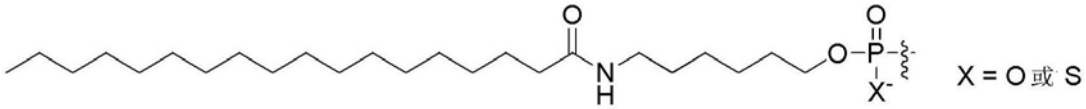
。

[2656] 400.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$为

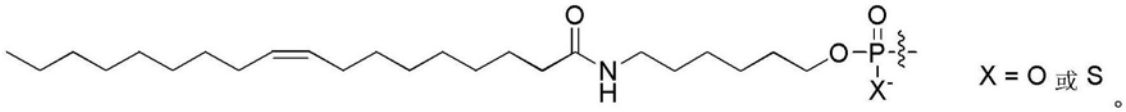


。

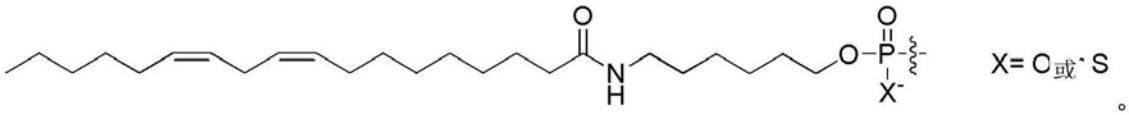
[2657] 401.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



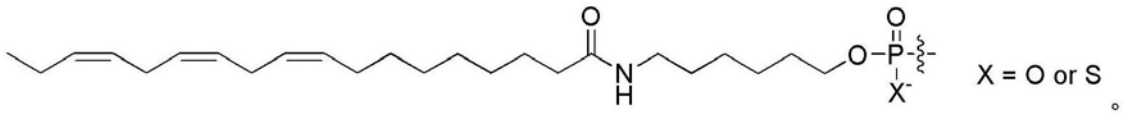
[2658] 402.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



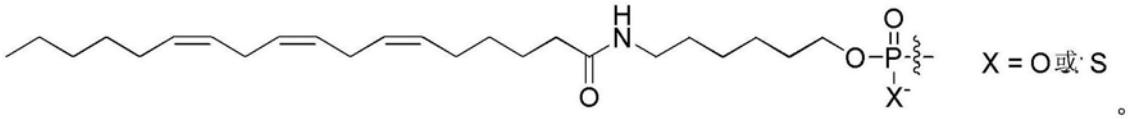
[2659] 403.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



[2660] 404.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$或为

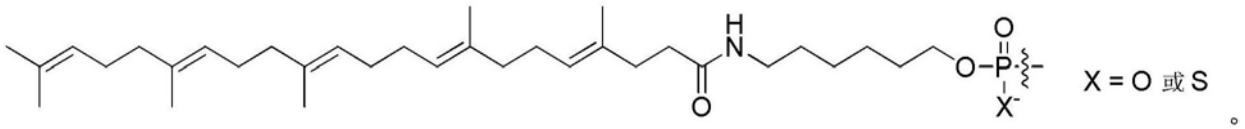


[2661] 405.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为

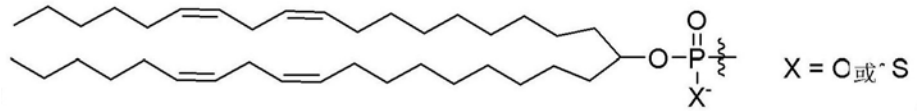


[2662] 406.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为

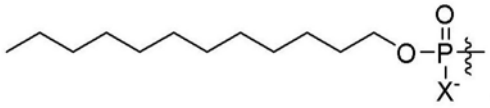
[2663]



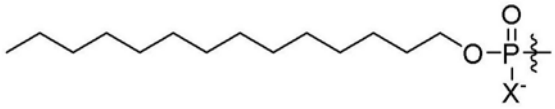
[2664] 407.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



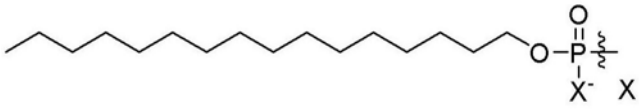
[2665] 408.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



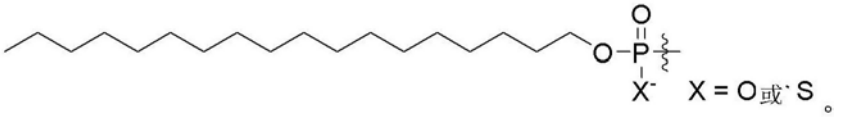
[2666] 409.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



[2667] 410.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



[2668] 411.实施例274-354中任何一个的组合物或方法，其中-[-L^{LD}-(R^{LD})$_a$]$_b$为



。

[2669] 412.实施例382-411中任何一个的组合物或方法，其中X为O。

[2670] 413.实施例382-411中任何一个的组合物或方法，其中X为S。

[2671] 414.实施例412的组合物或方法，其中-O-P(O)(X^-)-与A^c的5'-O-连接，以形成磷酸酯键合。

[2672] 415.实施例412的组合物或方法，其中-O-P(O)(X^-)-与A^c的3'-O-连接，以形成磷酸酯键合。

[2673] 416.实施例413的组合物或方法，其中-O-P(O)(X^-)-与A^c的5'-O-连接，以形成硫代磷酸酯键合。

[2674] 417.实施例413的组合物或方法，其中-O-P(O)(X^-)-与A^c的3'-O-连接，以形成硫代磷酸酯键合。

[2675] 418.实施例416或417的组合物或方法，其中所述硫代磷酸酯键是手性控制的。

[2676] 419.实施例416或417的组合物或方法，其中所述硫代磷酸酯键是手性控制的并且是Sp。

[2677] 420.实施例416或417的组合物或方法，其中所述硫代磷酸酯键是手性控制的并且是Rp。

[2678] 421.前述实施例中任何一个的组合物或方法，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%具有特定寡核苷酸类型的碱基序列的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述特定寡核苷酸类型由1)碱基序列;2)主链键合的模式;3)主链手性中心的模式;以及4)主链磷修饰的模式限定。

[2679] 422.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中至少10%具有特定寡核苷酸类型的碱基序列的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述特定寡核苷酸类型由1)碱基序列;2)主链键合的模式;3)主链手性中心的模式;以及4)主链磷修饰的模式限定。

[2680] 423.前述实施例中任何一个的组合物或方法，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%具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述特定寡核苷酸类型由1)碱基序列;2)主链键合的模式;3)主链手性中心的模式;以及4)主链磷修饰的模式限定。

[2681] 424.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中至少10%具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、主链键合的模式和主链磷修饰的模式的寡核苷酸是具有特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，所述特定寡核苷酸类型由1)碱基序列;2)主链键合的模式;3)主链手性中心的模式;以及4)主链磷修饰的模式限定。

[2682] 425.前述实施例中任何一个的组合物或方法，其中所述组合物是包含寡核苷酸的

一种或多种药学可接受的盐的药物组合物。

[2683] 426.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述组合物是包含寡核苷酸的一种或多种钠盐的药物组合物。

[2684] 427.前述实施例中任何一个的组合物或方法,其中所述组合物还包含一种或多种其它治疗剂。

[2685] 428.一种从靶转录物生成一组剪接产物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2686] 使含有靶转录物的剪接系统与前述实施例之一的寡核苷酸组合物以一定量、在一定时间内和在足以生成与在参考条件下生成的一组不同的一组剪接产物的条件下接触,所述参考条件选自脂质的不存在、组合物的不存在、参考组合物的存在及其组合。

[2687] 429.一种用于治疗疾病的方法,其包括将前述实施例中任何一个的组合物施用于受试者。

[2688] 430.前述实施例中任何一个的方法,其中所述疾病是杜兴氏肌营养不良。

[2689] 431.一种鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2690] 提供前述实施例中任何一个的至少一种组合物;

[2691] 评价转录物相对于参考组合物的剪接模式。

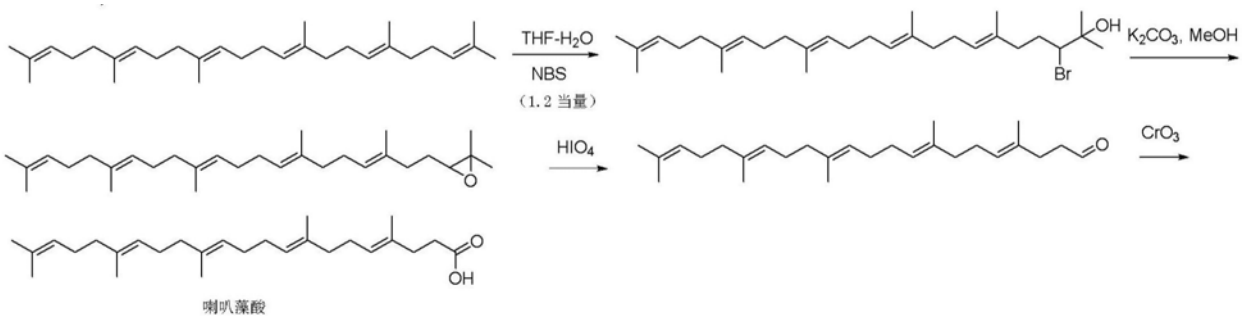
[2692] 432.前述实施例中任何一个的寡核苷酸或其盐。

[2693] 实例

[2694] 下文提供了非限制性实例。本领域普通技术人员应了解根据本公开内容可类似地制备且执行其它组合物和方法。

[2695] 实例1.喇叭藻酸和2-氰乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺的合成

[2696]



[2697] 喇叭藻酸的合成:(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯酸。第一步,合成2-羟基-3-溴角鲨烯。向角鲨烯(30.03g,73.1mmol)的THF(210mL)溶液中加入水(35mL),然后逐滴加入少量THF,以在氩下得到澄清溶液。在0℃下分批加入N-溴代琥珀酰亚胺(15.62g,88mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌30分钟并且在室温下搅拌3小时。在减压下去除溶剂,并且加入盐水(500mL)并用EtOA(100mL×5)提取。将有机层在无水硫酸钠上干燥且浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO(220g金硅胶药液筒)进行纯化,用已烷洗脱至50%EtOAc的已烷溶液中(产物在10-20%EtOAc的已烷溶液中出来),以得到作为浅黄色油的2-羟基-3-溴角鲨烯(9.92g,19.54mmol,26.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.24-5.05(m,5H),3.98(dd,J=11.3,1.9Hz,1H),2.35-2.32(m,1H),2.16-1.90(m,18H),1.85-1.70(m,1H),1.67(d,J=1.4Hz,3H),1.60(bs,15H),1.34(s,3H),1.32(s,3H)。

MS(ESI),551.1 and 553.3(M+HCOO)⁻.

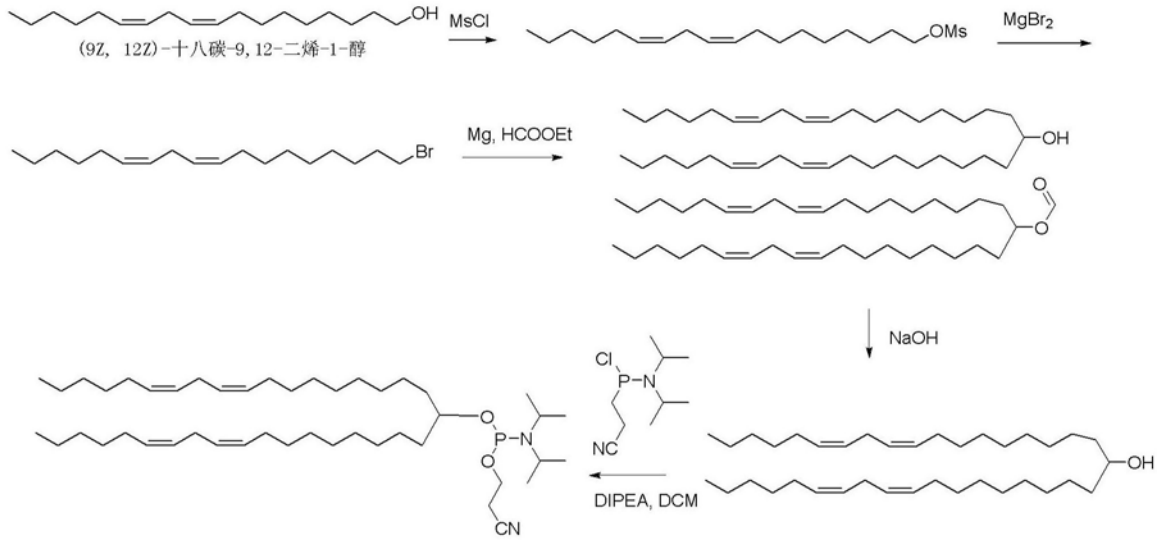
[2698] 第二步,合成2,2-二甲基-3-((3E,7E,11E,15E)-3,7,12,16,20-五甲基三十七碳-3,7,11,15,19-戊烯-1-基)环氧乙烷。向2-羟基-3-溴角鲨烯(9.72g,19.15mmol)的MeOH(360mL)溶液中加入K_2CO_3(5.29g,38.3mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2小时,过滤,然后在减压下浓缩。然后加入300mL EtOAc且过滤,浓缩,以得到作为无色油的2,3-氧代角鲨烯(8.38g,19.64mmol,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.20-5.04(m,5H),2.70(t,J=7.0Hz,1H),2.20-1.95(m,20H),1.67(s,3H),1.61(s,3H),1.59(bs,15H),1.29(s,3H),1.25(s,3H)。

[2699] 第三步,合成(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,向高碘酸(7.79g,34.2mmol)的水(28mL)溶液中加入2,3-环氧角鲨烯(8.10g,18.98mmol)的二噁烷(65mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。加入水(150mL)并用EtOAc(3×100mL)提取。将有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO(120g金硅胶药液筒)进行纯化,用己烷洗脱至10%EtOAc的己烷溶液中(产物在5-7%EtOAc的己烷溶液中出来),以得到作为无色油的(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯醛(5.80g,15.08mmol,79%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.74(t,J=2.0Hz,1H),5.18-5.04(m,5H),2.50(td,J=7.5,2.0Hz,2H),2.31(t,J=7.5Hz,2H),2.13-1.92(m,16H),1.67(s,3H),1.61(s,3H),1.59(bs,12H)。

[2700] 第四步,合成喇叭藻酸。在0℃下,将硫酸(8.2mL),随后为重铬酸钠二水合物(4.42g,14.82mmol)加入HPLC水(80mL)中。在0℃下,将上述铬酸溶液逐滴加入(4Z,8Z,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯醛(5.70g,14.82mmol)的乙醚(115mL)溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。2小时后,TLC显示反应完成(3:1己烷/EtOAc)。将反应混合物用EtOAc(300mL)稀释,用盐水(100mL×4)洗涤,在无水上干燥,浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO(80g金硅胶药液筒)进行纯化,用DCM洗脱至5%MeOH的DCM溶液,以得到无色油的喇叭藻酸(5.00g,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.18-5.07(m,5H),2.44(t,J=6.5Hz,2H),2.30(t,J=7.7Hz,2H),2.13-1.93(m,16H),1.67(s,3H),1.59(bs,15H);MS(ESI),399.3(M-H)⁻。

[2701] 实例2. 2-氰乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺的合成

[2702]



[2703] 2-氰乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺的合成。第一步,合成(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基甲磺酸酯(或亚油酸甲磺酸酯)。在0℃下,向亚油醇(23.31ml,75mmol)和三乙胺(13.60ml,98mmol)的DCM(150mL)溶液中逐滴加入甲磺酰氯(6.39ml,83mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟并且在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释,用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。浓缩溶剂,以得到作为淡黄色油的亚油酸甲磺酸酯(26.17g,100%产率)。无需进一步纯化,直接用于下一步。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.30-5.41(m,4H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),2.99(s,3H),2.77(t,J=6.7Hz,2H),2.05(q,J=6.9Hz,4H),1.74(p,J=6.7Hz,2H),1.43-1.25(m,16H),0.89(t,J=6.7Hz,3H)。

[2704] 第二步,合成亚油酰溴。在氩下,向亚油酸甲磺酸酯(26g,75mmol)的乙醚(800mL)溶液中加入乙醚溴化镁(58.5g,226mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应未完成。向反应混合物中加入另外的乙醚溴化镁(14.5g),并且将反应混合物在室温下搅拌22小时。TLC显示反应完成(9/1己烷/EtOAc)。将反应混合物过滤,用乙醚(200mL)、己烷(100mL)洗涤,在减压下浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO(200g金硅胶药液筒)进行纯化,用己烷洗脱至10%EtOAc的己烷溶液,以得到作为无色油的亚油酰溴(22.8g,69.2mmol,92%产率)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.42-5.31(m,4H),3.41(t,J=6.9Hz,2H),2.77(t,J=6.6Hz,2H),2.05(q,J=6.9Hz,4H),1.85(p,J=6.9Hz,2H),1.43-1.25(m,16H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

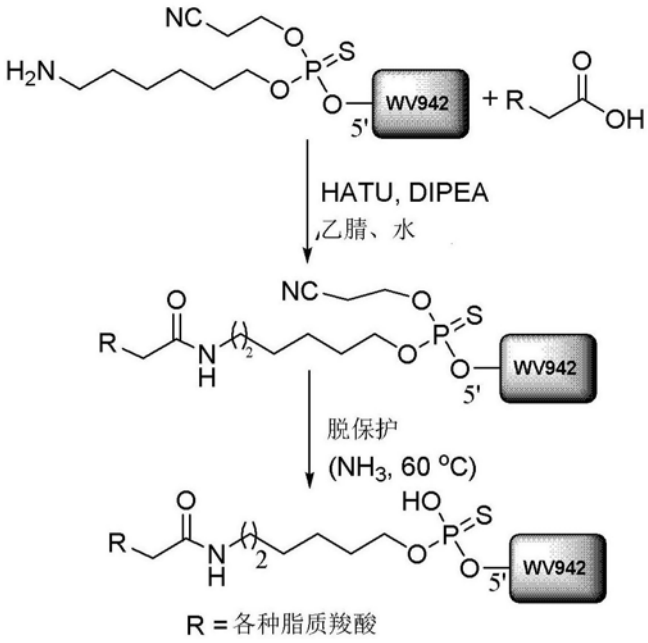
[2705] 第三步,合成二亚油基甲醇。向RB烧瓶中的Mg(0.897g,36.9mmol)和乙醚(20mL)的悬浮液中逐滴加入亚油酰溴(10.0g,30.4mmol)的乙醚(25mL)溶液,同时通过在水中冷却RB烧瓶使反应保持在温和回流下。将反应混合物在35℃下搅拌1小时。在0℃下,向上述反应混合物中逐滴加入甲酸乙酯(1.013g,13.68mmol)的乙醚(30mL)溶液10分钟,并且将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物在冰浴中冷却,用水(30mL)淬灭,用10%H_2SO_4(150mL)处理直至溶液变得同质并且使层分开。用乙醚(200mL×2)提取水层。溶剂在减压下蒸发,以得到残渣,将所述残渣再溶解于THF(50mL)和1N NaOH(30mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌5小时。TLC显示反应未完成。向反应混合物中加入1.5g NaOH,并且将反应混合物

在40℃下连续搅拌过夜。将反应混合物用乙醚(2×)提取，在无水硫酸钠上干燥，浓缩以得到残渣，所述残渣通过用ISCO(120g金硅胶药液筒)进行纯化，用己烷洗脱至10％EtOAc的己烷溶液，以得到作为无色油的二亚油基甲醇(5.16g，9.76mmol，71.3％产率)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ5.41-5.30(m，8H)，3.58(s，1H)，2.77(t，J＝6.7Hz，4H)，2.05(q，J＝6.9Hz，8H)，1.49-1.25(m，40H)，0.89(t，J＝6.8Hz，6H)。

[2706] 第四步，2-氰乙基((6Z，9Z，28Z，31Z)-三十七碳-6，9，28，31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺。在室温下，向二亚油基甲醇(2.5g，4.73mmol)的无水二氯甲烷(30mL)溶液中加入DIPEA(4.12ml，23.63mmol)和3-(氯(二异丙基氨基)膦基)丙腈(1.180ml，5.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入EtOAc(300mL)，用饱和碳酸氢钠洗涤，在无水硫酸钠上干燥，在减压下浓缩以得到残渣，所述残渣通过ISCO(40g金硅胶药液筒)进行纯化，用己烷洗脱至含有5％TEA的己烷中的5％EtOAc，以得到作为无色油的2-氰乙基(6Z，9Z，28Z，31Z)-三十七碳-6，9，28，31-四烯-19-基二异丙基亚磷酰胺(2.97g，4.07mmol，86％产率)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ5.30-5.41(m，8H)，3.85-3.72(m，3H)，3.59(dp，J＝10.2，6.8Hz，2H)，2.77(t，J＝6.8Hz，4H)，2.61(t，J＝6.6Hz，2H)，2.05(q，J＝7.1Hz，8H)，1.60-1.46(m，4H)，1.42-1.27(m，36H)，1.18(dd，J＝6.8，3.0Hz，12H)，0.89(t，J＝6.8Hz，6H)。^{31}P NMR(202MHz，氯仿-d)δ147.68。

[2707] 实例3.WV-942氨基接头的脂质缀合

[2708] 脂质与C6-氨基连接的WV-942缀合的一般途径在下述方案中例证(方案1)。

[2709] 

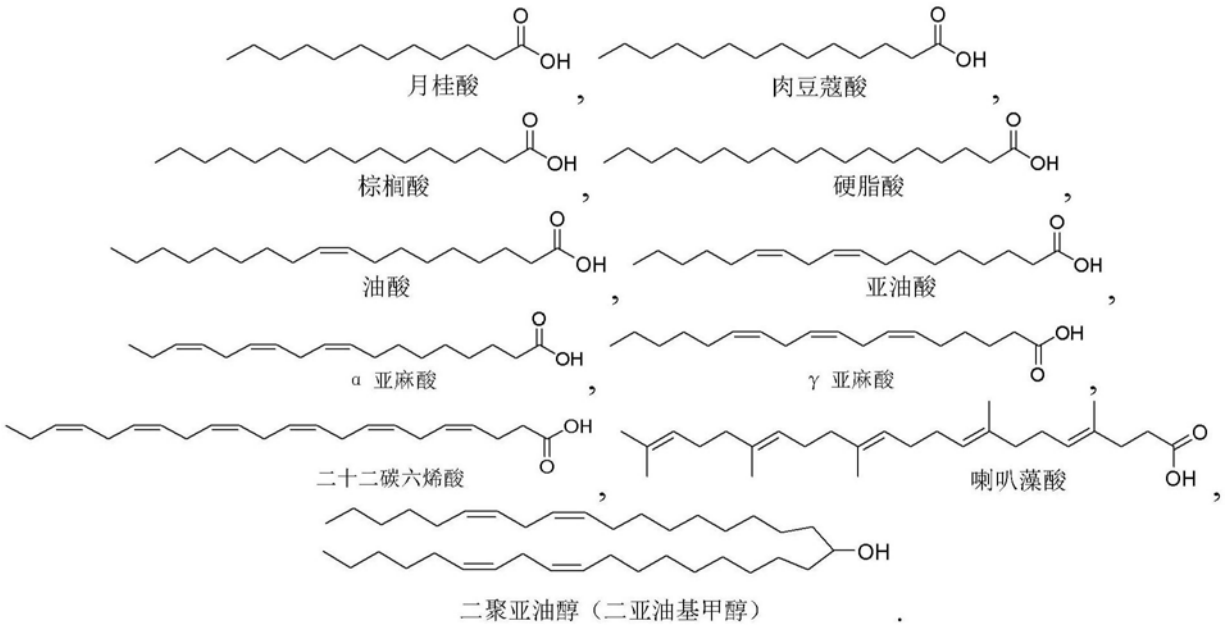
R＝各种脂质羧酸

[2710] WV-942：mU＊mc＊mA＊mA＊mG＊mG＊mA＊mA＊mG＊mA＊mU＊mG＊mG＊mc＊mA＊mU＊mU＊mU＊mc＊mU

[2711] 方案1

[2712] 用于缀合的各种脂质羧酸和醇的结构在下文描述：

[2713]



[2714] 脂质与C6-氨基连接的WV-942缀合的一般程序。将脂质酸(55μmol)、HATU(50μmol)、二异丙基乙胺(100μmol)和NMP(500μl)的混合物在室温下在3ml塑料小瓶中充分振荡10分钟。将该活化的酸移液到含有CPG(5μmol,CPG与氨基连接的寡核苷酸连接)的塑料小瓶中。将小瓶的内容物充分混合并且充分振荡12小时。这之后,小心地去除上清液NMP。CPG用乙腈(1ml×3)洗涤并且在高速真空(speed vac)中干燥。加入氢氧化铵和甲胺(AMA)的1:1混合物(1ml),并且在35℃下加热1小时,伴随间歇振荡。1小时后,将CPG转移到小滤筒中,过滤,用DMSO(500μl×2)洗涤并且用水(1ml×3)洗涤。合并滤液和洗涤液,且使用水稀释至10ml。将该溶液冷却至零摄氏度,并且用冰乙酸中和直至溶液的pH达到7.5。通过UV光谱仪、反相HPLC和LC-MS分析粗产物。通过RP HPLC完成粗产物的纯化。

[2715] 表5(用于偶联反应的CPG、脂肪酸、HATU、DIPEA和NMP的量)。

[2716]

实例#	CPG (5μmol)	酸 [55 μmol]	HATU (50 μmol) (MW=379.24)	DIPEA (MW=129) d=0.726 (100 μmol)	NMP
1	70.5	月桂酸(MW=200.32) 11.01 mg	19 mg	18 μL	500 μL
2	70.5	肉豆蔻酸(MW=228.38) 12.56 mg	19 mg	18 μL	500 μL
3	70.5	棕榈酸 (MW= 256.26) 14.1 mg	19 mg	18 μL	500 μL
4	70.5	硬脂酸 (MW= 284.27) 15.63 mg	19 mg	18 μL	500 μL
5	70.5	油酸(MW = 282.47) 15.53 g	19 mg	18 μL	500 μL
6	70.5	亚油酸(MW = 280.45) 15.4 mg	19 mg	18 μL	500 μL
7	70.5	α-亚麻酸(MW=278.44) 15.3 mg	19 mg	18 μL	500 μL
8	70.5	γ-亚麻酸(MW=278.44) 15.3 mg	19 mg	18 μL	500 μL
9	70.5	顺式-DHA (MW=328.24) 18.05 mg	19 mg	18 μL	500 μL
10	70.5	喇叭藻酸(MW=400.36) 22 mg	19 mg	18 μL	500 μL

[2717] 在HPLC纯化后，通过RP HPLC和LC-MS分析每个级分。合并纯级分，并且在真空(高速真空)下去除溶剂。将残渣溶解于水中，并且在C-18药液筒上脱盐(三乙基铵离子被替换为钠离子)。在高速真空下去除溶剂，并且将残渣通过离心式滤器(通过Millipore的Amicon Ultra-15)过滤，冻干且分析。

[2718]

寡核苷酸(Wave#)	缀合的酸	总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	棕榈酸	268	1.31	9.14
WV2581	硬脂酸	265	1.30	9.04
WV2582	油酸	262	1.28	8.94
WV2583	亚油酸	120	0.59	4.09
WV2584	α-亚油酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ-亚油酸	297	1.45	10.13
WV2586	顺式-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	喇叭藻酸	186	0.91	6.35
WV2588	二亚油基*	345	1.69	11.77

[2719] *在固体支持物上合成。

[2720] 实例4.与脂质缀合的寡核苷酸的体外功效

[2721] 细胞处理和RNA提取

[2722] 将来自具有(缺失外显子48-50)的患者的原代人成肌细胞,DL 589.2(缺失外显子51-55)在37℃与5％CO_2下以60x10^3个细胞/孔的密度接种到预先涂布有基质胶(BD Biosciences)的12孔板内的肌细胞增殖培养基(PromoCell GmbH,Heidelberg,德国)中。第二天,用含有10μM图1和表1所示的寡核苷酸的5％马血清的肌肉分化培养基替换增殖培养基。

[2723] 与Drisapersen相同的寡核苷酸具有以下序列:5'-mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU-3',其中*指示立体无规硫代磷酸酯;并且m指示2'-OMe。如表1所示,WV-942在寡核苷酸的5'末端上与脂质缀合。

[2724] 表5.与生物活性剂寡核苷酸WV-942缀合的脂质。

[2725]

寡核苷酸	缀合的酸
WV-942	-
WV-2578	月桂酸

[2726]

WV-2579	肉豆蔻酸
WV-2580	棕榈酸
WV-2581	硬脂酸
WV-2582	油酸
WV-2583	亚油酸
WV-2584	α-亚麻酸
WV-2585	γ-亚麻酸
WV-2586	顺式-DHA
WV-2587	喇叭藻酸
WV-2588	二亚油基

[2727] 使细胞分化4天。然后从每个孔中去除分化培养基并且用500μl Trizol替换。用300μl苯酚/氯仿提取总RNA,用250ul异丙醇沉淀,用800μl 75％乙醇洗涤,并且最后溶解于50μl无RNA酶的水中。

[2728] 用于DMD跳读的巢式PCR和Taqman测定的程序

[2729] 首先使用来自ThermoFisher Scientific的High-Capacity RNA-to-cDNA™ Kit试剂盒,遵循由供应商提供的方案,将总细胞RNA逆转录成cDNA。

[2730] 对于巢式PCR,使用用于巢式PCR的两组引物序贯地扩增所得到的cDNA。PCR产物在琼脂糖凝胶上进行检查且显现。

[2731] 对于Taqman测定,使用来自ThermoFisher Scientific的TaqMan®PreAmp Master Mix,遵循提供的方案,将cDNA中的跳读和未跳读的转录物预扩增14个循环。扩增程序为95℃10分钟,然后是95℃15秒和60℃4分钟的14个循环。预扩增的cDNA然后在LightCycler系统上分析40个循环(95℃10分钟,随后为95℃15秒和60℃1分钟的40个循环)。反应含有在20μl总体积中的5μl预扩增的cDNA、0.5μl跳读或未跳读的Taqman测定和0.5μl用于内源对照的Taqman测定、4μl水和10μl Taman通用PCR主混合物。使用LightCycler程序分析数据以计算Ct值。内源对照包括GAPDH,以及肌肉分化标记物,例如MyoD、结蛋白、生肌素、肌营养相关蛋白(utrophin)、肌球蛋白重链和DMD本身。

[2732] 通过Life Technologies使用下述序列合成定制TaqMan MGB探针和引物。

[2733] 未跳读的(外显子51)

[2734] 正向:GTGATGGTGGGTGACCTTGAG

[2735] 反向:TTTGGGCAGCGGTAATGAG

[2736] 探针:CAAGCAGAAGGCAACAA

[2737] 跳读的(外显子51)

[2738] 正向:TGAAAATAAGCTCAAGCAGACAAATC

[2739] 反向:GACGCCTCTGTTCCAAATCC

[2740] 探针:CAGTGGATAAAGGCAACA

[2741] 结果显示于图1中。

[2742] 实例5.包含生物活性剂和脂质的组合物的体内递送

[2743] 体内寡核苷酸处理

[2744] 在第1天时，将五周龄的mdx小鼠以5ml/kg以10mg/ml的浓度进行皮下给药。在第4天时，使所有动物经受末端血液和组织收集两者。将血浆等分到聚丙烯管内并且贮存于-70℃下。对于组织收集，所有动物经由CO_2室息实施安乐死，并且使用PBS进行灌注。收集下述组织：肝、肾、脾、心脏、横膈膜、腓肠肌、四头肌和三头肌。将组织快速冷冻(在液氮中)并且贮存于-70℃下。

[2745] 程序：

[2746] 在单次皮下施用于5周龄的C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J雄性小鼠(Jackson Laboratory，Stock#001801)后，测试对照未缀合ASO WV-942或与七种不同脂质缀合的WV-942(WV-2588、-2581、-2582、-2584、-2585、-2586、-2587)的体内生物分布。研究设计在表1中描述。

[2747] 在适应环境期间和研究自始至终，动物在聚碳酸酯笼中在18℃至26℃和30％至70％湿度每笼两只下进行饲养。住处包括BetaChip®和Enviro-Dri接触性垫料。标准食料和水无限制地提供。

[2748] 该研究顺应以下的所有适用部分：动物福利法最终规则条例(Final Rules of the Animal Welfare Act regulations)(美国联邦法规汇编，第9篇(Code of Federal Regulations，Title 9))、实验动物福利办公室关于人道护理和使用实验动物的公共卫生服务政策(Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals from the Office of Laboratory Animal Welfare)、以及国家研究委员会的实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals from the National Research Council)。在开始此类程序之前，通过测试设施机构动物护理和使用委员会(Testing Facility Institutional Animal Care and Use Committee)审查并批准了本研究中涉及护理或使用动物的方案和任何修订或程序。

[2749] 表6.研究设计。

[2750]

组	测试物品	剂量，mg/kg	给药途径/给药日	动物数目(雄性)	测试物品浓度，mg/ml	剂量体积，	终止日

[2751]

						ml/kg	
1	PBS	-	SC，第 1 天	3	0	5	第 3 天
2	WV-942	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
3	WV-2588	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
4	WV-2581	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
5	WV-2582	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
6	WV-2584	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
7	WV-2585	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
8	WV-2586	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天
9	WV-2587	50	SC，第 1 天	3	10	5	第 3 天

[2752] 在第1天时的皮下注射后48小时(±1小时)，经由CO_2室息对动物实施安乐死。使用PBS灌注所有动物。用PBS短暂冲洗下述收集的组织(肝、肾2x、脾、心脏、横膈膜、腓肠肌、四头肌和三头肌)，轻轻印干，在聚丙烯管中快速冷冻(液N2)并且贮存于-70℃下，直到加工用于进一步分析。

[2753] 寡核苷酸定量

[2754] 简言之，将每份小鼠组织称重并在组织裂解缓冲液中裂解。

[2755] 检测ASO的杂交测定：夹心

[2756] 方法：

[2757] 探针：

[2758] 捕获探针：/5AmMC12/A+GA+AA+TG+CC+A

[2759] 检测探针：T+CT+TC+CT+TG+A/3Bio/

[2760] 板：

[2761] 用在2.5％NaHCO3中以500nM的稀释的捕获探针在37℃下涂布Pierce®胺结合、马来酸酐96孔板至少1小时(或4℃过夜)。用PBST(1 x PBS+0.1％Tween-20)洗涤后，在37℃下在5％脱脂乳/PBST中封闭＞1小时。

[2762] 组织样品制备

[2763] 将组织片称重,在组织裂解缓冲液(IGEPAL 0.5%、100mM NaCl、5mM EDTA、10mM Tris pH8、蛋白酶K 300ug/ml)中,向组织添加4体积的裂解缓冲液,以达到0.2g组织/ml。通过Bullet Blender(NextAdvance)生成匀浆物。

[2764] 标准曲线:

[2765] 将测试物品以10-50ug/ml(50-250ug/g组织)稀释到未经处理的空白对照组织匀浆物(基质)内。将标准进一步用基质1:1连续稀释8个点,以形成标准曲线系列。

[2766] 杂交-ELISA:

[2767] 用杂交缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)将标准曲线样品、经处理的组织匀浆物稀释100-500倍。将20ul稀释的组织样品与180μl在PBST中以333nM稀释的检测探针混合。使用下述条件使样品变性:65℃,10分钟;95℃,15分钟;4℃,∞。将50ul/孔变性的样品加入经涂布的96孔内。在4℃下温育过夜。用PBST将板洗涤3次。加入在PBST中1:2000稀释的链霉抗生物素蛋白-AP。在室温下温育1小时。在Molecular Device洗板机上用PBST将板洗涤5次×2个循环。添加100uL/孔AttoPhos底物。温育10分钟,在Molecular Device M5的荧光通道中读板:Ex435nm,Em555nm。在20分钟时获得另一个读数。通过使用线性曲线拟合或4参数曲线拟合,针对标准曲线计算ASO浓度。

[2768] 图8中示出了示例性方案。

[2769] 实例6.用于测量TLR9激动剂和拮抗剂活性的示例性测定。

[2770] 各种测定可用于测定根据本公开内容所提供的组合物的TLR9活性。在一个示例性人TLR9报告测定中,从Invivogen(San Diego,CA,USA)获得稳定过表达人TLR9基因和NF-kB可诱导的分泌性胚胎性碱性磷酸酶(SEAP)的HEK-Blue™ TLR9细胞。以指定浓度的寡核苷酸在96孔板内在水中在20mL的最终体积中铺平板。$4x10^4$ HEK-Blue TLR9细胞以180mL的体积加入每个孔中的SEAP检测培养基中。在某些实验中,在各种浓度的TLR9激动剂(例如,寡核苷酸ODN2006)的存在或不存在下加入寡核苷酸,并且继续培养16小时。在处理结束时,OD测量在655nM处。结果表示为NF-κB活化超过磷酸盐缓冲盐水(PBS)处理的细胞的倍数变化。

[2771] 实例7.所提供的化合物和组合物的示例性体内递送

[2772] 示例性体内寡核苷酸处理:在第1天时,将五周龄的mdx小鼠以5mL/kg以10mg/mL的浓度进行i.v.或皮下给药。在第4天(或根据需要的其它天)时,使所有动物经受末端血液和组织收集两者。将血浆等分到聚丙烯管内并且贮存于-70℃下。对于组织收集,所有动物经由CO_2室息实施安乐死,并且使用PBS进行灌注。还收集下述组织:肝、肾、脾、心脏、横膈膜、腓肠肌、四头肌和三头肌。将组织快速冷冻(在液氮中)并且贮存于-70℃下。

[2773] 示例性操作:在单次皮下施用于5周龄的C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J雄性小鼠(Jackson Laboratory,Stock#001801)后,测试对照寡核苷酸WV-942和待测试的寡核苷酸(例如WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586、WV-2587等)的体内生物分布。在适应环境期间和研究自始至终,动物在聚碳酸酯笼中在18℃至26℃和30%至70%湿度每笼两只下进行饲养。住处包括Beta Chip®和Enviro-Dri接触性垫料。标准食料和水无限制地提供。该研究顺应以下的所有适用部分:动物福利法最终规则条例(美国联邦法规汇编,第9篇)、实验动物福利办公室关于人道护理和使用实验动物的公共卫生服务政策、以及国家研究委员会的实验动物护理和使用指南。在开始此类程序之前,通过测试设施机构动物护理和使用委员会审查并批准了本研究中涉及护理或使用动物的方案和任何修订或程

序。

[2774] 在第1天时的皮下注射后48小时(+1小时),经由CO_2室息对动物实施安乐死。使用PBS灌注所有动物。用PBS短暂冲洗下述收集的组织(肝、肾2x、脾、心脏、横膈膜、腓肠肌、四头肌和三头肌),轻轻印干,在聚丙烯管中快速冷冻(液N_2)并且贮存于-70℃下,直到加工用于进一步分析。

[2775] 寡核苷酸定量:简言之,将每份小鼠组织称重并在组织裂解缓冲液中裂解。

[2776] 检测ASO的杂交测定:夹心

[2777] 方法:

[2778] 探针:捕获探针:/5AmMC12/A+GA+AA+TG+CC+A;检测探针:T+CT+TC+CT+TG+A/3Bio/

[2779] 板:用在2.5%$NaHCO_3$中以500nM的稀释的捕获探针在37℃下涂布Pierce®胺结合、马来酸酐96孔板至少1小时(或4℃过夜)。用PBST(1 x PBS+0.1%Tween-20)洗涤后,在37℃下在5%脱脂乳/PBST中封闭>1小时。

[2780] 组织样品制备:将组织片称重,在组织裂解缓冲液(IGEPAL 0.5%、100mM NaCl、5mM EDTA、10mM Tris pH8、蛋白酶K 300μg/mL)中,向组织添加4体积的裂解缓冲液,以达到0.2g组织/mL。通过Bullet Blender(NextAdvance)生成匀浆物。通过Bullet Blender(NextAdvance)生成匀浆物。

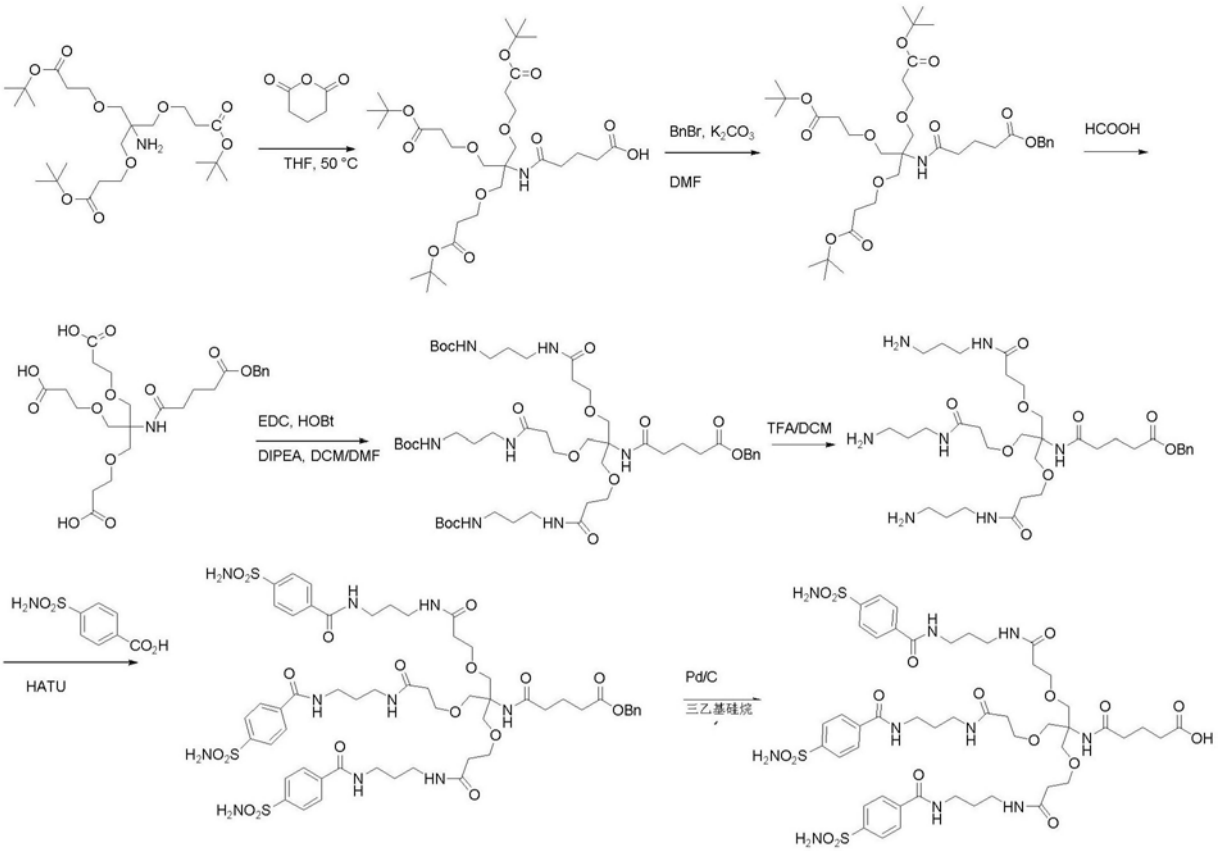
[2781] 标准曲线:将测试物品以10-50μg/ml(50-250μg/g组织)稀释到未经处理的空白对照组织匀浆物(基质)内。将标准进一步用基质1:1连续稀释8个点,以形成标准曲线系列。

[2782] 杂交-ELISA:用杂交缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)将标准曲线样品、经处理的组织匀浆物稀释100-500倍。将20μL稀释的组织样品与180μL在PBST中以333nM稀释的检测探针混合。使用下述条件使样品变性:65℃,10分钟;95℃,15分钟;4℃,∞。将50μl/孔变性的样品加入经涂布的96孔内。在4℃下温育过夜。用PBST将板洗涤3次。加入在PBST中1:2000稀释的链霉抗生物素蛋白-AP。在室温下温育1小时。在Molecular Device洗板机上用PBST将板洗涤5次×2个循环。添加100μL/孔AttoPhos底物。温育10分钟,在Molecular Device M5的荧光通道中读板:Ex435nm,Em555nm。在20分钟时获得另一个读数。通过使用线性曲线拟合或4参数曲线拟合,针对标准曲线计算寡核苷酸浓度。

[2783] 实例测试结果呈现于附图例如31A-31D中,证实所提供的包含脂质部分的寡核苷酸具有改善的性质(例如,分布、代谢等)。

[2784] 实例8. 1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-)氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八碳-18-烯酸的示例性合成。

[2785]



[2786] 步骤1:二叔丁基3,3'-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸酯(4.0g,7.91mmol)和二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(0.903g,7.91mmol)的THF(40mL)溶液在50℃下搅拌3小时且在rt下搅拌3小时。LC-MS显示所需产物。蒸发溶剂,以得到5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧代-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸,其无需纯化直接用于下一步。

[2787] 步骤2:向5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧代-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸(4.90g,7.91mmol)和(溴甲基)苯(1.623g,9.49mmol)的DMF溶液中,加入无水K_2CO_3(3.27g,23.73mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时,并在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO进行纯化,用10%EtOAc的己烷溶液洗脱至50%EtOAc的己烷溶液,以得到作为无色油的二叔丁基3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸酯(5.43g,7.65mmol,97%产率)。^1H NMR(400MHz,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=7.3Hz,2H),1.95(p,J=7.4Hz,2H),1.45(s,27H);MS(ESI),710.5(M+H)+。

[2788] 步骤3:二叔丁基3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基)二丙酸酯(5.43g,7.65mmol)的甲酸(50mL)溶液在室温下搅拌48小时。LC-MS显示反应未完成。在减压下蒸发溶剂。将粗产物重新溶解于甲酸(50mL)中,并且在室温下搅拌6小时。LC-MS显示反应完成。溶剂在减压下蒸发,在减压下与甲苯(3X)共蒸发,并且在真空下干燥,以得到作为白色固体的3,3'-((2-(5-(苄氧

基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基)二丙酸(4.22g,7.79mmol,100%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,3H),7.41-7.27(m,5H),6.97(s,1H),5.07(s,2H),3.55(d,J=6.4Hz,6H),2.40(t,J=6.3Hz,6H),2.37-2.26(m,2H),2.08(t,J=7.3Hz,2H),1.70(p,J=7.4Hz,2H);MS(ESI),542.3(M+H)$^+$.

[2789] 步骤4:在0℃下,向3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.10g,7.57mmol)和HOBt(4.60g,34.1mmol)的DCM(60mL)和DMF(15mL)溶液中,加入(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.94g,34.1mmol)、EDAC HCl盐(6.53g,34.1mmol)和DIPEA(10.55mL,60.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并且在室温下搅拌20小时。LC-MS显示反应未完成。将EDAC HCl盐(2.0g)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g)加入反应混合物内。将反应混合物在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂,以得到残渣,所述残渣溶解于EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10%柠檬酸(2X)和水洗涤,在硫酸钠上干燥,并且浓缩以得到残渣,所述残渣通过ISCO(80g金药液筒)进行纯化,用DCM洗脱至30%MeOH的DCM溶液,以得到作为白色固体的苄基15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂三十七碳-21-酸盐5(6.99g,6.92mmol,91%产率)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.35(t,J=4.7Hz,5H),6.89(s,3H),6.44(s,1H),5.22(d,J=6.6Hz,3H),5.12(s,2H),3.71-3.62(m,12H),3.29(q,J=6.2Hz,6H),3.14(q,J=6.5Hz,6H),2.43(dt,J=27.0,6.7Hz,8H),2.24(t,J=7.2Hz,2H),1.96(p,J=7.5Hz,2H),1.69-1.59(m,6H),1.43(d,J=5.8Hz,27H);MS(ESI):1011.5(M+H)+。

[2790] 步骤5:向苄基15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂三十七碳-21-酸酯(1.84g,1.821mmol)的DCM(40mL)溶液中,加入2,2,2-三氟乙酸(7.02mL,91mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,以得到作为无色油的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十一烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸酯。MS(ESI),710.6(M+H)$^+$.

[2791] 步骤6:向4-氨磺酰基苯甲酸(1.466g,7.28mmol)的DCM(40mL)溶液中加入HATU(2.77g,7.28mmol),随后为苄基5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十一烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸酯(1.293g,1.821mmol)的DMF(4.0mL)溶液。将混合物在室温下搅拌5小时。在减压下蒸发溶剂,以得到残渣,所述残渣通过ISCO(40g金药液筒)进行纯化,用DCM洗脱至50%MeOH的DCM溶液,以得到苄基1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)-丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八碳-18-酸酯(0.36g,0.286mmol,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(t,J=5.6Hz,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=6.9Hz,6H),3.48(s,6H),3.23(q,J=6.6Hz,6H),3.06(q,J=6.6Hz,6H),,2.29(t,J=7.4Hz,2H),2.24(t,J=6.5Hz,6H),2.06(t,J=7.4Hz,2H),1.69-1.57(m,8H).

[2792] 步骤7:用Ar冲洗的圆底烧瓶中加入10%Pd/C(80mg,0.286mmol)和EtOAc(15mL)。逐滴加入苄基1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八碳-18-酸酯

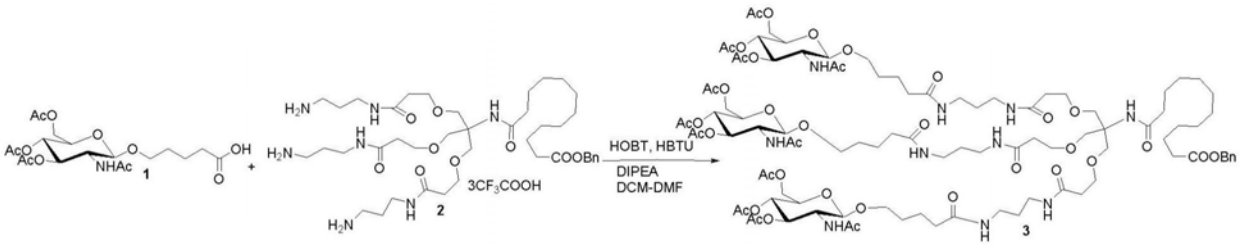
(360mg)的甲醇(15mL)溶液,随后为二乙基(甲基)硅烷(0.585g,5.72mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS显示反应完成。将反应用EtOAc稀释,并且通过硅藻土过滤,用20%MeOH的EtOAc溶液洗涤,并且在减压下浓缩,以得到作为白色固体的1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-(((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)-氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八碳-18-酸(360mg,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(t,J=5.6Hz,3H),7.94-7.81(m,15H),7.44(s,6H),7.04(s,1H),3.50(t,J=6.9Hz,6H),3.48(s,6H),3.23(q,J=6.6Hz,6H),3.06(q,J=6.6Hz,6H),,2.24(t,J=6.4Hz,6H),2.14(t,J=7.5Hz,2H),2.05(t,J=7.4Hz,2H),1.66-1.57(m,8H);MS(ESI),1170.4(M+H)$^{+}$.

[2793] 实例9.用于Mod030-Mod033的亚酰胺的示例性合成。

[2794] 在氩大气下,在室温下,向月桂醇(5.2g,28mmol)的60mL无水DCM溶液中加入DIPEA(18g,140mmol),并且搅拌5分钟。向该溶液中逐滴加入2-氰乙基N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺(7.9g,33.5mmol),并且搅拌4小时。溶剂在减压下从反应混合物中蒸发,用300mL乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。使用ISCO去除溶剂以及在硅胶上的柱层析(80g常规二氧化硅,含有5%三乙胺己烷中的0-30%乙酸乙酯)得到产物。所得产物的重量:3.8g(35%)。^{1}H NMR(500MHz;$CDCl_3$):δ3.88-3.76(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(202.4MHz;$CDCl_3$):δ147.2(s).使用相同程序制备Mod031、Mod032和Mod033的亚酰胺。这些亚酰胺用作合成循环中的最后亚酰胺,以制备包含Mod030-Mod033的寡核苷酸。

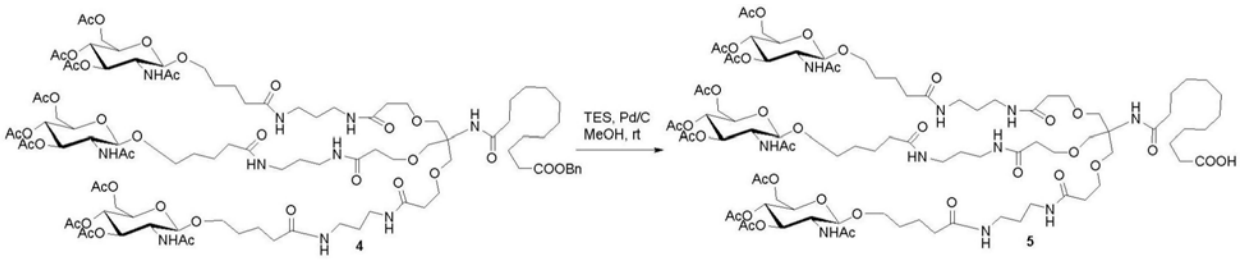
[2795] 实例10.用于Mod024的酸的示例性制备

[2796]



[2797] 在氮下,在室温下,将GlucNAc酸1(WO 2014/025805 A1)(1.88g,4.2mmol)和HOBT(0.73g,5.4mmol)在无水DMF-DCM混合物(11+15mL)中搅拌10分钟。在10℃下,加入HBTU(2.05g,5.4mmol),随后为DIPEA(2.17g,16.8mmol)。向该溶液中加入三胺盐2(WO2014/025805A1)(1.38g,1.2mmol),并且搅拌过夜。在真空下去除溶剂,并且将残渣溶解于乙酸乙酯(200mL)中。向该溶液中加入100ml饱和氯化铵、饱和氯化钠、饱和碳酸氢钠和水的混合物(1:1:1:1)。乙酸乙酯层最初是浑浊的。在彻底振荡后,各层分开。用乙酸乙酯(x2)提取水层。合并的有机级分用盐水洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。在减压下去除溶剂得到490mg粗产物。在ISCO机器上通过CC纯化该产物。洗脱剂是DCM-甲醇(0-20%甲醇的DCM溶液)。所得产物的量为1.26g(50%)。LC-MS(+模式):1768(M-1GlucNAc),1438(M-2 GlucNAc),1108(M-3 GlucNAc),1049(M/2+1)。

[2798]



[2799] 在氩大气下,向苄基酯4(0.25g,0.119mmol)的7mL无水甲醇溶液中,逐滴加入10％Pd/C(50mg),随后为1.5mL(9.4mmol)三乙基硅烷(TES)。剧烈反应开始,并且将RM搅拌3小时。产物的LC-MS分析指示反应完成。将RM在硅藻土上过滤,并且在真空下去除溶剂。将粗产物与乙醚-甲醇(3:1)混合物一起研磨(X3),并且在真空下干燥。该产物5用于与寡核苷酸链缀合而无需进一步纯化,并且在缀合后,例如在寡核苷酸的切割和/或脱保护期间,使羟基脱保护,以掺入Mod024。需要时,许多方案可用于使5中的羟基脱保护,以使酸具有脱保护的羟基。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-D6):δ7.90(3H,d,J＝10Hz),7.80(t,3H),7.70(t,3H),5.03(t,3H),4.77(t,3H),4.54(3H,d,J＝10Hz),4.14(3H,dd,J_1＝9Hz,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).Mod026使用类似的策略掺入。

[2800] 实例11.用于缀合的示例性程序-制备具有氨基的寡核苷酸链。

[2801] 如本领域普通技术人员了解的,各种技术例如接头、方法、官能团等可用于制备根据本公开内容所提供的寡核苷酸,包括包含脂质部分和/或定位组分的寡核苷酸。下文是用于制备具有氨基以掺入各种部分(例如脂质部分、靶向组分等)的寡核苷酸的示例性程序。根据本公开内容,本领域普通技术人员应了解各种技术可用于将脂质与其它类型的生物活性剂缀合,所述生物活性剂例如小分子、肽、蛋白质等,包括本领域广泛已知且使用的方法、试剂等。

[2802] “支持物上”缀合策略

[2803] 使用MMT-氨基C6-CE亚磷酰胺(ChemGenes Corporation目录号CLP-1563或Glen Research目录号10-1906)进行用于“支持物上”缀合的5'-氨基修饰的寡核苷酸的制备,所述寡核苷酸使用寡核苷酸合成化学作为最后的亚磷酰胺加入,并且与固体支持物上的寡核苷酸链的5'-OH偶联。在偶联后,根据寡核苷酸合成化学,如果期望的话,使用例如叔丁基氢过氧化物(例如,20:80癸烷/二氯甲烷中1.1M)、I_2(例如,在吡啶/水、THF/吡啶/水等中)等将新形成的键合任选地氧化以提供磷酸二酯键合。当期望硫代磷酸酯键合时,使用PolyOrg Sulfa(例如,在乙腈中0.1M)或DDTT(例如,在吡啶中0.1M)用于硫化。然后去除MMT保护基团,同时将寡核苷酸与去封闭试剂(例如,3％三氯乙酸的二氯甲烷溶液、3％二氯乙酸的甲苯溶液等)一起置于支持物上,直至不再观察到黄色。然后偶联各种化合物,例如脂肪酸、糖酸等,并且任选地随后从支持物中切割、脱保护和/或纯化。

[2804] “溶液中”缀合策略

[2805] 使用TFA-氨基C6 CED亚磷酰胺(ChemGenes Corporation目录号CLP-1553或Glen

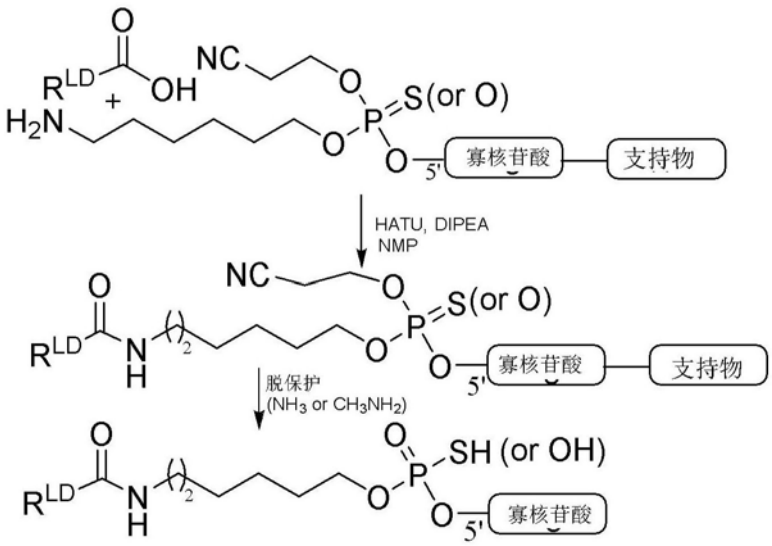
Research目录号10-1916)进行用于“溶液中”缀合策略的5’-氨基修饰的寡核苷酸的制备，所述寡核苷酸使用寡核苷酸合成化学作为最后的亚磷酰胺加入，并且与固体支持物上的寡核苷酸链的5’-OH偶联。在偶联后，根据寡核苷酸合成化学，如果期望的话，使用例如叔丁基氢过氧化物(例如，20:80癸烷/二氯甲烷中1.1M)、I_2(例如，在吡啶/水、THF/吡啶/水等中)等将新形成的键合任选地氧化以提供磷酸二酯键合。当期望硫代磷酸酯键合时，使用PolyOrg Sulfa(例如，在乙腈中0.1M)或DDTT(例如，在吡啶中0.1M)用于硫化。然后将胺修饰的寡核苷酸从支持物中切割，脱保护且纯化，以提供具有游离氨基用于缀合的产物。通常，在寡核苷酸的切割和脱保护期间去除TFA基团。然后，将寡核苷酸用于缀合

[2806] 实例12.用于固体支持物上缀合的示例性程序。

[2807] 在一些实施例中，可使用固体支持物执行与生物活性剂的脂质缀合。如本领域普通技术人员了解的，许多广泛已知和实践的技术，例如试剂、方法等可用于制备所提供的寡核苷酸组合物，包括根据本公开内容的包含脂质部分的那些。在本文和下述实例中提供了两个示例性方案，用于说明脂质、靶向组分等与寡核苷酸的缀合。在一些实施例中，R^{LD}-COOH是如本文所述的(制备和/或商购可得的)脂肪酸，以提供如所提供的寡核苷酸中所示的R^{LD}，例如表4中的某些示例性寡核苷酸。在一些实施例中，R^{LD}-COOH是包含如本文所述的(制备和/或商购可得的)靶向组分的酸，以提供如所提供的寡核苷酸中所示的R^{LD}，例如表4中的某些示例性寡核苷酸。

[2808] 用于固体支持物上缀合的示例性程序：

[2809]



[2810] 在一个示例性程序中，将脂质酸(1μmol，1当量)、HATU(0.9当量)、二异丙基乙胺(10当量)和NMP(500μl)的混合物在室温下在3mL塑料小瓶中充分振荡10分钟。将该活化的酸移液到含有在固体支持物上的寡核苷酸(0.09μmol，0.9当量)(例如，参见上文实例)的塑料小瓶内。将小瓶的内容物充分混合并且充分振荡12小时。这之后，小心地去除上清液NMP。固体支持物用乙腈(1mL×3)洗涤并且在高速真空中干燥。加入氢氧化铵和甲胺(AMA)的1:1混合物(1mL)，并且在35℃下加热1小时，伴随间歇振荡。1小时后，将CPG转移到小滤筒中，过滤，用DMSO(500μl×2)洗涤并且用水(1mL×3)洗涤。合并滤液和洗涤液，且使用水稀释至10mL。将该溶液冷却至0℃，并且用冰乙酸中和直至溶液的pH达到7.5。(可替代地，干燥的固体支持物可在60℃下用35％NH_4OH处理12小时，冷却，过滤且用冰乙酸中和。对于在2’位置

处含有氟基团的寡聚物，使用35％氢氧化铵和乙醇的混合物(3:1)，其中温度不超过40℃)。通过UV光谱仪、反相HPLC和LC-MS分析粗产物。通过RP HPLC完成粗产物的纯化。在HPLC纯化后，通过RP HPLC和LC-MS分析每个级分。合并纯级分，并且在真空(高速真空)下去除溶剂。将残渣溶解于水中，并且在C-18药液筒上脱盐(三乙基铵离子被替换为钠离子)。在高速真空下去除溶剂，并且将残渣通过离心式滤器(通过Millipore的Amicon Ultra-15)过滤，冻干且分析。

[2811] 例如，对于WV-2578的合成，将月桂酸(11.01mg，0.0549mmol)、HATU(19mg，0.050mmol)和二异丙基乙胺(18μL，0.1mmol)的混合物溶解于500μL干NMP中，并且充分振荡五分钟。将该活化的酸移液到含有在固体支持物上的寡核苷酸(70.5mg，0.005mmol)的塑料小瓶内。将小瓶的内容物充分混合并且充分振荡12小时。这之后，小心地去除上清液NMP。固体支持物用乙腈(1mL×3)洗涤并且在高速真空中干燥。加入氢氧化铵和甲胺(AMA)的1:1混合物(1mL)，并且在35℃下加热1小时，伴随间歇振荡。1小时后，将CPG转移到小滤筒中，过滤，用DMSO(500μl×2)洗涤并且用水(1mL×3)洗涤。合并滤液和洗涤液，且使用水稀释至10mL。将该溶液冷却至0℃，并且用冰乙酸中和直至溶液的pH达到7.5。通过RP HPLC完成粗产物的纯化。在HPLC纯化后，通过RP HPLC和LC-MS分析每个级分。合并纯级分，并且在真空(高速真空)下去除溶剂。将残渣溶解于水中，并且在C-18药液筒上脱盐(三乙基铵离子被替换为钠离子)。在高速真空下去除溶剂，并且将残渣通过离心式滤器(通过Millipore的Amicon Ultra-15)过滤，冻干且分析。计算的WV2578的平均质量:7355，发现的(解卷积质量):7358。另外的例子包括：

[2812]

实例*	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	棕榈酸 (MW= 256.26) 14.1 mg
4	70.5	硬脂酸 (MW= 284.27) 15.63 mg

[2813]

5	70.5	油酸 (MW = 282.47) 15.53 g
6	70.5	亚油酸(MW = 280.45) 15.4 mg
7	70.5	α-亚麻酸(MW=278.44) 15.3 mg
8	70.5	γ-亚麻酸(MW=278.44) 15.3 mg
9	70.5	顺式-DHA (MW=328.24) 18.05 mg
10	70.5	喇叭藻酸(MW=400.36) 22 mg

[2814] HATU(50μmol，MW＝379.24，19mg)、DIPEA(MW＝129，d＝0.726，100μmol，18μL)、NMP(500μL)。示例性产物包括(纯化后的总OD和脂质缀合物的量；一些可在先前的实施例中描述)：

[2815]

寡核苷酸	缀合的酸	总OD	量(μmol)	量(mg)

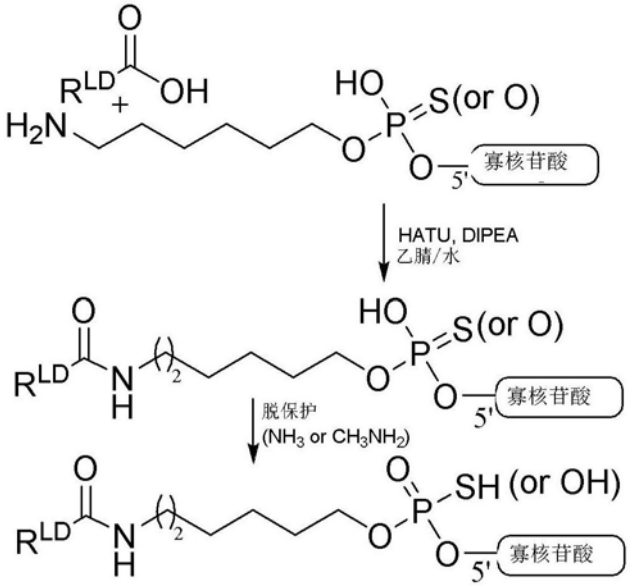
WV2578	月桂酸	287	1.40	9.79
WV2579	肉豆蔻酸	331	1.62	11.29
WV2580	棕榈酸	268	1.31	9.14
WV2581	硬脂酸	265	1.30	9.04
WV2582	油酸	262	1.28	8.94
WV2583	亚油酸	120	0.59	4.09
WV2584	α-亚油酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ-亚油酸	297	1.45	10.13
WV2586	顺式-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	喇叭藻酸	186	0.91	6.35
WV2588	二亚油基*	345	1.69	11.77

[2816] *在固体支持物上的合成;最后一个循环使用2-氰乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺。

[2817] 实例13.用于溶液中缀合的示例性程序。

[2818] 在一些实施例中,可在溶液中执行与生物活性剂的脂质缀合。在一些实施例中,在溶液相中制备所提供的包含脂质部分的寡核苷酸。

[2819] 用于液相中缀合的示例性程序:

[2820] 

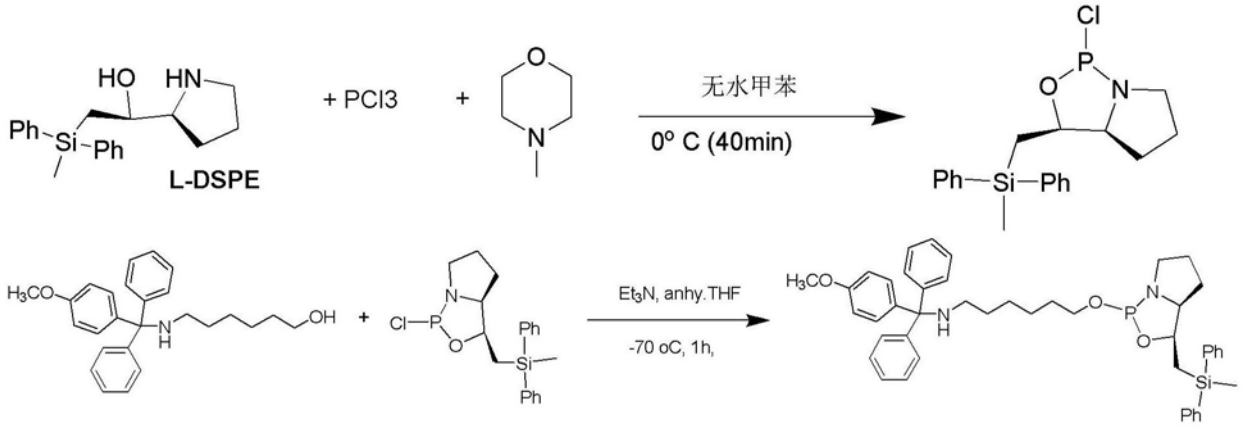
[2821] 在一个示例性程序中,将脂质酸(1当量)、HATU(1当量)和DIPEA(10当量)的混合物在干AcCN(10mL)中充分混合,并且保持10分钟。将该活化的酸加入在水(5mL)中的寡核苷酸(5μmol)中,并且在涡旋下充分混合。将该反应振荡1小时。1小时后,通过LC-MS检查反应的完成(通常反应在1小时内完成;如果未完成,则可加入更多的酸-HATU络合物以驱动反应完成)。在真空下在高速真空下去除乙腈和水。所得到的固体用35%氢氧化铵(15mL)处理,并且在60℃下振荡12小时;对于2'氟代寡核苷酸,35%氢氧化铵和乙醇的3:1混合物用于脱保护)。12小时后,在真空下去除溶剂并且用水(15mL)稀释,通过LC-MS和RP-HPLC分析。粗产物然后通过RP-HPLC纯化且脱盐。

[2822] 例如,对于WV-3546的合成,将喇叭藻酸(7mg,0.0174mmol)、HATU(6.27mg,

0.0165mmol)和DIPEA(22.2mg,0.172mmol)在干AcCN(10mL)中充分混合,并且在40mL塑料小瓶中保持5分钟。将该活化的酸加入3.77mL水中的寡核苷酸(80mg,0.0117mmol)中,并且在涡旋下充分混合。将该反应振荡2小时。2小时后,通过LC-MS检查反应的完成(反应完成)。在真空下在高速真空下去除乙腈和水。所得到的固体用氨:乙醇混合物(3:1,15mL)处理,并且在40℃下振荡12小时。12小时后,在真空下去除溶剂并且用水(～15mL)稀释,并且通过LC-MS分析。通过RP-HPLC(在水-乙腈体系(0-70％乙腈,45分钟)中的50mM三乙基乙酸铵,X Bridge制备型C8(19x250mm柱))纯化粗产物。计算的WV3546的平均质量:7295。发现的质量(解卷积质量):7295。

[2823] 实例14.MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺的示例性合成。

[2824]



[2825] 氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷(chlorooxazaphospholidine)的制备:L-DPSE(37.1g,119mmol)在35℃下通过与无水甲苯(150mL)一起在旋转蒸发器中共沸蒸发进行干燥,并且在高真空中放置过夜。然后在氩下(开始温度:0.6℃,最高温度:温度14℃,加入25分钟),通过套管将该干燥的L-DPSE(37.1g)和4-甲基吗啉(26.4mL,24.31g,240mmol)溶解于无水甲苯(150mL)中的溶液加入置于三颈圆底烧瓶中的三氯化磷(16.51g,10.49mL,120mmol)溶于无水甲苯(110mL)的冰冷溶液中,并且将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。这之后,使用空间过滤管(Chemglass:Filter Tube,24/40 Inner Joints,80mm OD Medium Frit,Airfree,Schlenk),在氩下通过真空过滤沉淀的白色固体。通过旋转蒸发器在氩下在低温(25℃)下去除溶剂,随后在真空下干燥过夜(～15小时),并且所得到的油状氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷用于下一步。

[2826] MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺:6-(单甲氧基三苯甲基氨基)己-1-醇(7.0g,17.97mmol)首先通过无水甲苯(50ml)共沸蒸发干燥,并且在真空下干燥过夜。然后将干燥的6-(单甲氧基三苯甲基氨基)己-1-醇溶解于无水THF(80mL)中,并且加入三乙胺(9.0g,90mmol),然后将反应溶液冷却至-70℃。经过10分钟,向该冷却的溶液中加入溶解于无水THF(50mL)中的氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷(6.76g,17.97mmol)。在将反应混合物缓慢加温至室温(～1小时)后,TLC指示原材料的完全转换。然后使用装配的过滤管在真空/氩下小心地过滤反应混合物,以去除沉淀的固体,并且用THF(80mL)洗涤。将溶液在25℃下蒸发,并且将所得到的油状残渣溶解于含有5％TEA的己烷-CH_2Cl_2混合物中,并且使用ISCO Combi-Flash系统220g二氧化硅柱(其用3CV MeOH预活化,然后用乙酸乙酯(5％TEA)3CV平衡),使用己烷-EtOAc混合物(5％TEA)。收集纯级分并浓缩,干燥过夜,以得到作为无色油状液体的MMT-

C6-氨基DPSE-L亚酰胺。产率:8.0g(62%)。MS:计算的:728.38;通过LCMS分析在+Ve离子模式m/z下发现的:729.54(M^+离子),747.50(M^++18,H2O)。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ7.58-7.43(m,8H),7.41-7.31(m,6H),7.31-7.23(m,6H),7.17(t,J=7.2Hz,2H),6.81(d,J=8.7Hz,2H),4.82(dt,J=8.7,5.7Hz,1H),3.78(s,3H),3.77-3.73(m,1H),3.54(qt,J=11.0,5.2Hz,2H),2.54(q,J=7.2Hz,3H),2.11(t,J=7.0Hz,2H),1.64-1.57(m,4H),1.51-1.35(m,6H),1.26(q,J=9.9,8.0Hz,2H),1.04(t,J=7.1Hz,2H),0.67(s,3H).^{13}C NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ157.87,146.73,146.67,138.63,136.89,136.43,134.71,134.57,134.48,129.88,129.46,129.42,128.66,128.05,127.96,127.87,127.81,126.17,113.13,78.14,78.07,77.48,77.43,77.22,76.97,70.45,68.03,68.01,63.50,63.40,55.22,47.46,47.17,46.40,43.69,34.79,31.34,31.07,27.19,27.09,26.04,25.98,17.60,11.78,-3.17.^{31}P-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ154.27(92.18%),157.68(3.56%),146.35(4.26%).

[2827] 实例15.WV-4107的示例性制备。

[2828] 使用所提供的寡核苷酸技术,使用用于WV-3473的条件制备寡核苷酸,其中所有保护基团和助剂都在固体支持物上且保留在固体支持物上(如果切割且脱保护,则将提供WV-3473)。在示例性程序中,使用DPSE化学和GE Primer Support 5G(2.1g),以及下述循环:

[2829]

步骤	操作	试剂和溶剂	每个循环的体积	等待时间
1	脱三苯甲基化	3% DCA的甲苯溶液	~150 mL	~6分钟
2	偶联	0.175 M单体的MeCN溶液或20%异丁腈的MeCN溶液 + 0.6 M CMIMT的MeCN溶液	21 mL	8分钟
3	加帽	20% Ac_2O, 30% 2,6-二甲基吡啶的MeCN溶液 + 20% MeIm的MeCN溶液	23 mL	1.5分钟
4	氧化或硫化	1.1 M TBHP的DCM-癸烷溶液或0.1 M POS的MeCN溶液	44 mL或 39 mL	2分钟或6分钟

[2830] 在最后一个循环后,寡核苷酸的一部分可被切割并且脱保护用于QC或其它目的。在一个示例性程序中,将支持物上的寡核苷酸用6柱体积的20%二乙胺的乙腈溶液洗涤15分钟,随后为乙腈洗涤。将支持物干燥,然后在1M三乙胺氢氟酸盐的3:1二甲基甲酰胺/水溶液中在50℃下温育1-1.5小时。然后将支持物在40℃下在3:1氢氧化铵/乙醇中温育过夜。

[2831] 对于WV-4107的制备,在最后一个循环后,使用3%二氯乙酸的甲苯溶液去除DMT保护基团。在偶联步骤期间,加入MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺(0.175M的异丁腈溶液)和CMIMT活化剂(0.6M的乙腈溶液),其接触时间为8分钟。活化剂的体积百分比为55%。用20%1-甲

基咪唑的乙腈溶液和20/30/50乙酸酐/2,6-二甲基吡啶/乙腈执行加帽。使用0.1M PolyOrg Sulfa的乙腈溶液执行硫化。

[2832] 然后去除MMT保护基团,同时将寡核苷酸与去封闭试剂(3%二氯乙酸的甲苯溶液)一起置于支持物上,直至不再观察到黄色,提供WV-4191。然后使用上述程序将硬脂酸与胺偶联。支持物上的寡核苷酸用20%二乙胺的乙腈溶液在室温下洗涤30分钟,随后为乙腈洗涤。将支持物干燥,然后在1M三乙胺氢氟酸盐的3:1二甲基甲酰胺/水溶液中在50℃下温育1-1.5小时。然后将支持物在40℃下在3:1氢氧化铵/乙醇中温育过夜。使用RP-HPLC进一步纯化粗产物,以提供WV-4107。

[2833] 实例16.使用Mod021的寡核苷酸的示例性制备。

[2834] 使用标准氰乙基亚磷酰胺化学,以10μmol的规模合成寡核苷酸,并且使用用于WV-942的循环条件,与保护基团一起置于支持物上(如果被切割且脱保护,则将提供WV-942)。使用3%三氯乙酸的二氯甲烷溶液去除DMT保护基团。然后将脂质亚酰胺加入合成仪上的寡核苷酸的5'末端。在偶联步骤期间,加入等体积的脂质亚酰胺(例如,0.1M的异丁腈溶液)和5-乙硫基四唑(例如,0.5M的乙腈溶液),其接触时间为例如5分钟。任选地重复偶联步骤第二次。使用0.1M DDTT的吡啶溶液执行硫化。使用AMA条件(氢氧化铵/40%甲胺水溶液1:1 v/v)将寡核苷酸切割且脱保护,以提供WV-2588。

[2835] 实例17.使用Mod030、Mod031、Mod032和Mod033的寡核苷酸的示例性制备。

[2836] 如对于WV-2735使用氰乙基亚磷酰胺化学,合成寡核苷酸,与保护基团一起置于支持物上(如果被切割且脱保护,则将提供WV-2735)。使用3%三氯乙酸的二氯甲烷溶液去除5'-DMT保护基团。然后将脂质亚酰胺加入合成仪上的寡核苷酸的5'末端。在偶联步骤期间,加入等体积的脂质亚酰胺(0.1M的异丁腈或二氯甲烷)和5-乙硫基四唑(0.5M的乙腈溶液),其接触时间为10分钟。再次重复偶联步骤。使用0.02M I_2的THF/吡啶/水溶液执行氧化。在乙腈洗涤中用20%二乙胺使寡核苷酸脱保护,随后为乙腈洗涤。将寡核苷酸从载体中切割,并且在50℃下在氢氧化铵中进一步脱保护过夜。

[2837] 产物寡核苷酸在各种化学分析例如UV、HPLC-MS等(例如MS数据,参见表6)、以及生物测定例如本文所述的那些中进行表征。遵循类似的程序和/或使用本领域广泛已知且实践的技术,其它示例性提供的寡核苷酸根据本公开内容被容易地制备且表征并且可容易地制备且表征。

[2838] 等价方案

[2839] 已描述了本公开内容的一些说明性实施例,对于本领域技术人员应该显而易见的是,前述仅说明性的而非限制性的,仅作为示例呈现。许多修饰及其它说明性实施例在本领域普通技术人员的范围内,并且视为落入本公开内容的范围内。特别地,尽管本文呈现的许多例子涉及方法动作或系统元件的特定组合,但应理解,那些动作和那些元件可以其它方式组合以实现相同的目标。仅与一个实施例结合讨论的行为、元件和特征并不预期从其它实施例中的类似角色中排除。此外,对于所附权利要求中所述的一个或多个手段加功能限制,所述手段不预期限于本文所公开的用于执行所述功能的手段,而是预期在范围内覆盖目前已知或以后开发的用于执行所述功能的任何手段。

[2840] 在权利要求中使用顺序术语例如“第一”、“第二”、“第三”等来修饰权利要求元件本身并不意味着一个权利要求元件超过另一个权利要求的任何优先级、优先权或顺序,或

者执行方法的动作的时间顺序，而是仅用作标签以将具有特定名称的一个权利要求元件与具有相同名称的另一个元件(但为了使用顺序术语)区分，以区分权利要求元件。类似地，a)、b)等，或i)、ii)等的使用本身并不意味着权利要求中的步骤的任何优先级、优先权或顺序。类似地，在说明书中使用这些术语本身并不意味着任何所需的优先级、优先权或顺序。

[2841] 前述书面说明书被视为足以使得本领域技术人员能够实践本发明。本公开内容在范围内并不限于所提供的例子，因为这些例子预期作为本发明的一个方面的单个说明，并且其它功能上等价的实施例也在本发明的范围内。除本文所示和所述的那些之外，本发明的各种修饰根据前文说明书对于本领域技术人员中将变得显而易见，并且落入所附权利要求的范围内。本发明的每个实施例不一定涵盖本发明的优点和目的。

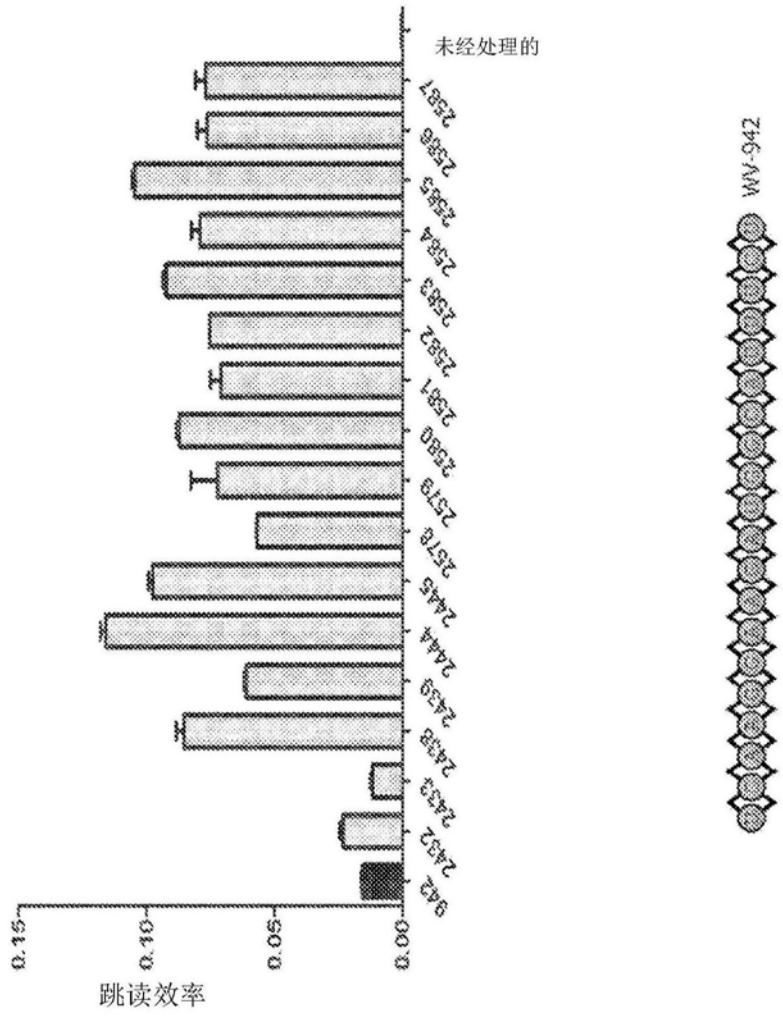

未经处理的
2587
2588
2585
2584
2583
2582
2581
2580
2579
257E
2445
2444
2439
2438
2433
2432
942
0.15
0.10
0.05
0.00
跳读效率
WV-942

图1

WV-DMD-03（脂质缀合物）

组	测试物品	剂量水平 mg/kg	给药方案	n/组	Sac
1	PBS	-	SC，第1天	3/组	第3天
2	WV-942	50	SC，第1天	3/组	第3天
3	WV-2588	50	SC，第1天	3/组	第3天
4	WV-2581	50	SC，第1天	3/组	第3天
5	WV-2582	50	SC，第1天	3/组	第3天
6	WV-2584	50	SC，第1天	3/组	第3天
7	WV-2585	50	SC，第1天	3/组	第3天
8	WV-2586	50	SC，第1天	3/组	第3天
9	WV-2587	50	SC，第1天	3/组	第3天

图2

寡核苷酸（波#）	缀合的酸	碳	双键
WV-2578	月桂酸	12	0
WV-2579	肉豆蔻酸	14	0
WV-2580	棕榈酸	16	0
WV-2581	硬脂酸	18	0
WV-2582	油酸	18	1
WV-2583	亚油酸	18	2
WV-2584	a-亚麻酸	18	3
WV-2585	g-亚麻酸	18	3
WV-2586	顺式-DHA	22	6
WV-2587	喇叭藻酸	27	5
WV-2588	二亚油基	37	4

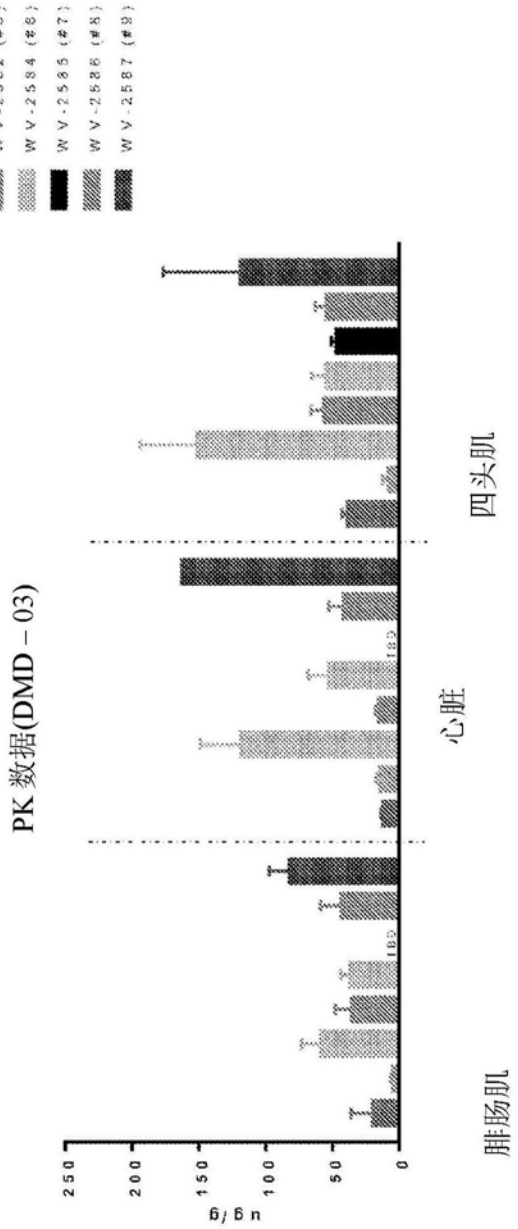


图3

寡核苷酸（波#）	缀合的酸	碳	双键
WV-2578	月桂酸	12	0
WV-2579	肉豆蔻酸	14	0
WV-2580	棕榈酸	16	0
WV-2581	硬脂酸	18	0
WV-2582	油酸	18	1
WV-2583	亚油酸	18	2
WV-2584	a-亚麻酸	18	3
WV-2585	g-亚麻酸	18	3
WV-2586	顺式-DHA	22	6
WV-2587	喇叭藻酸	27	5
WV-2588	二亚油基	37	4

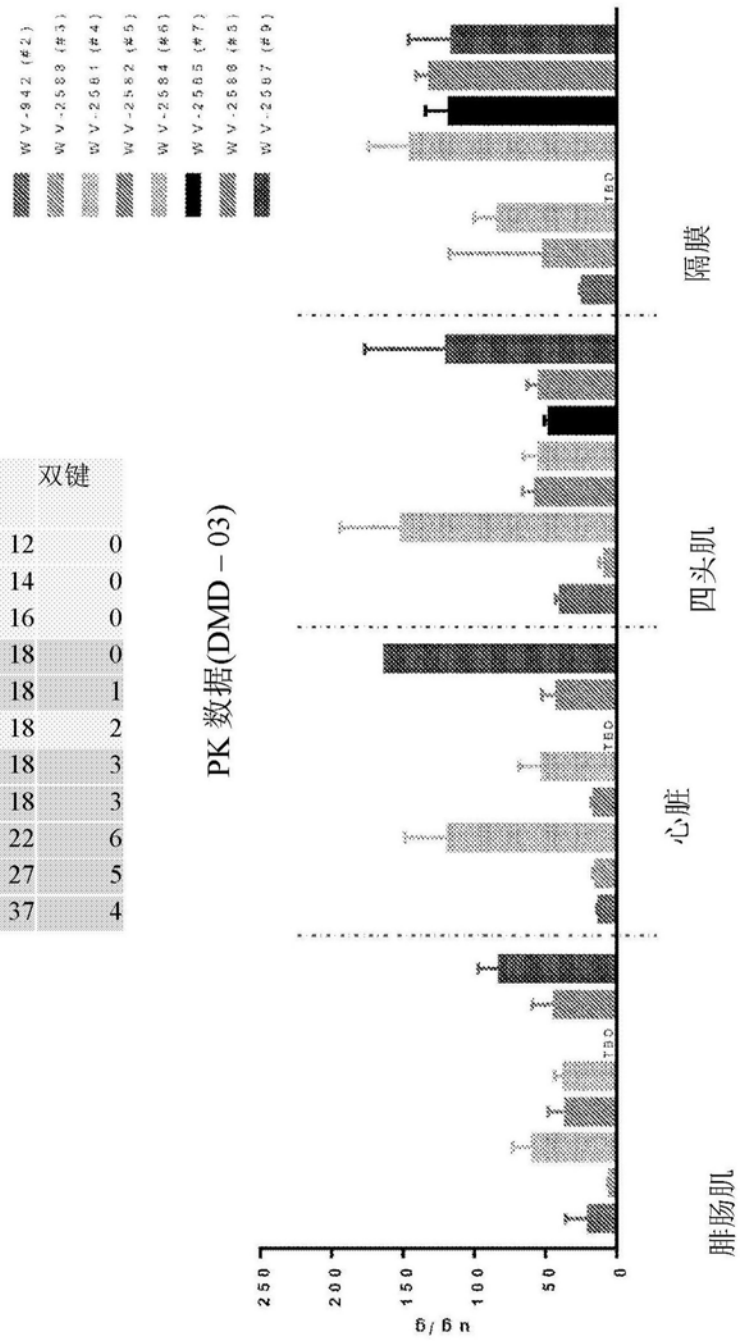


图4

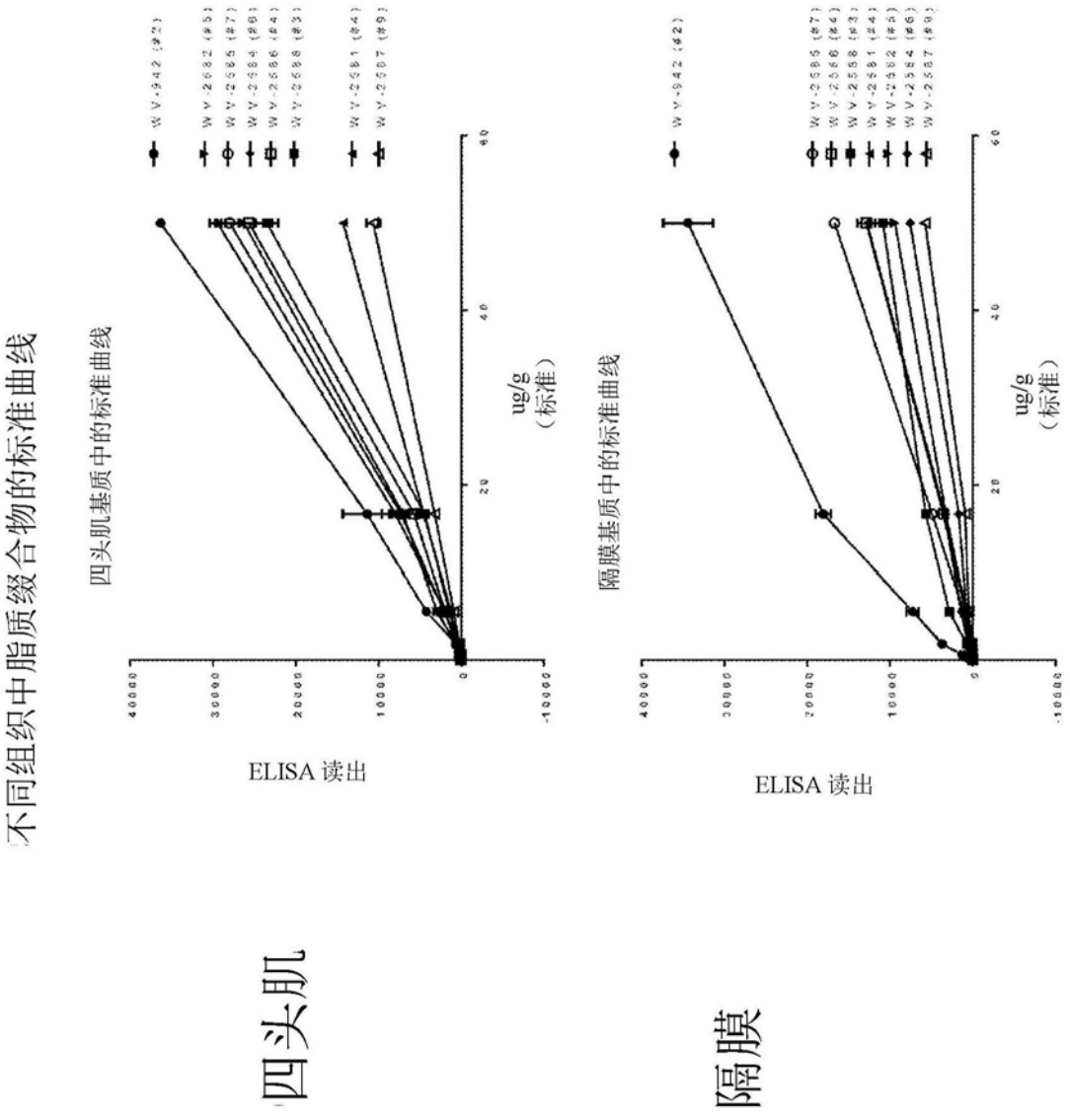

不同组织中脂质缀合物的标准曲线
四头肌基质中的标准曲线
ELISA 读出
ug/g
（标准）
隔膜基质中的标准曲线
ELISA 读出
ug/g
（标准）
四头肌
隔膜

图5

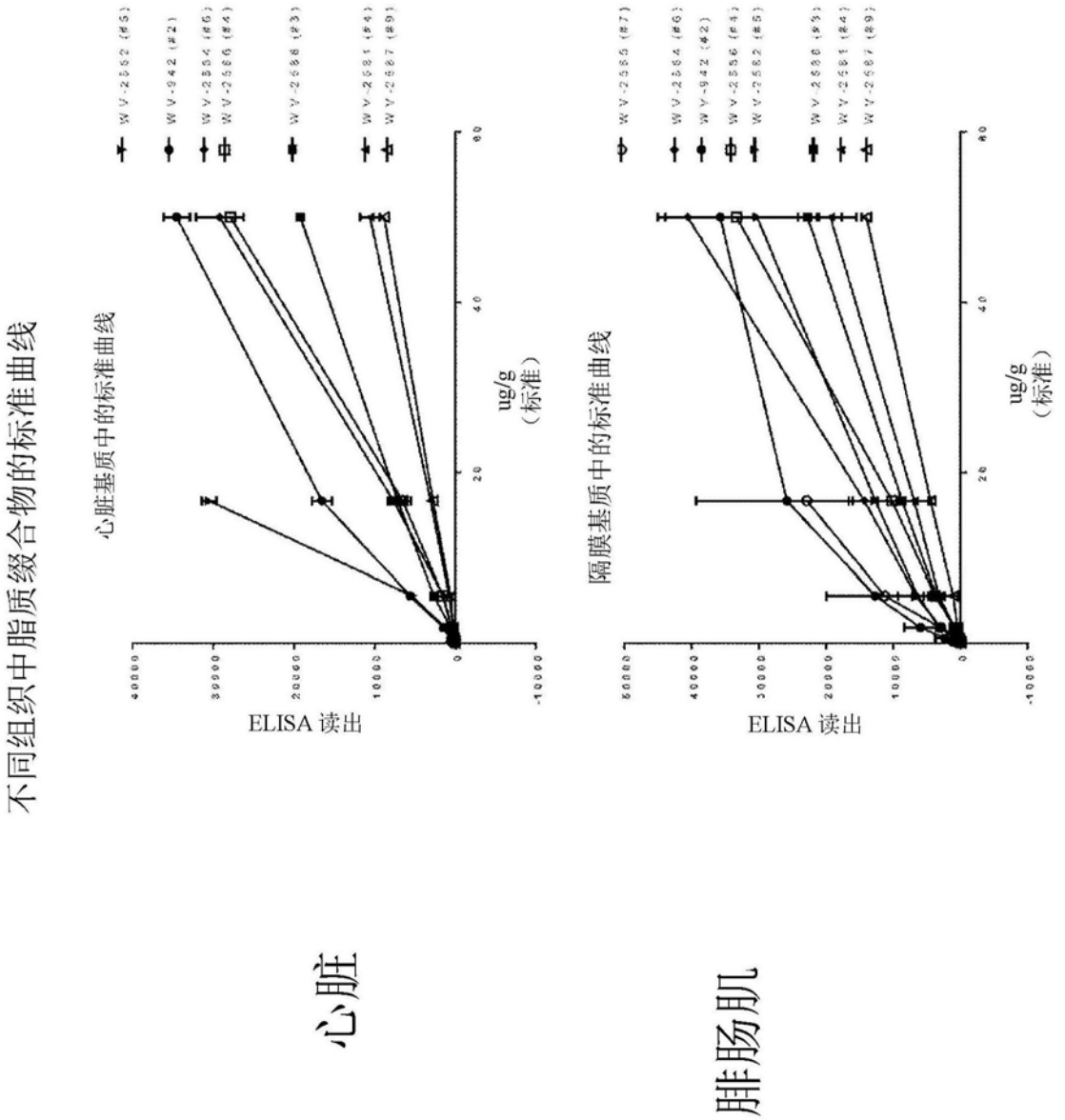
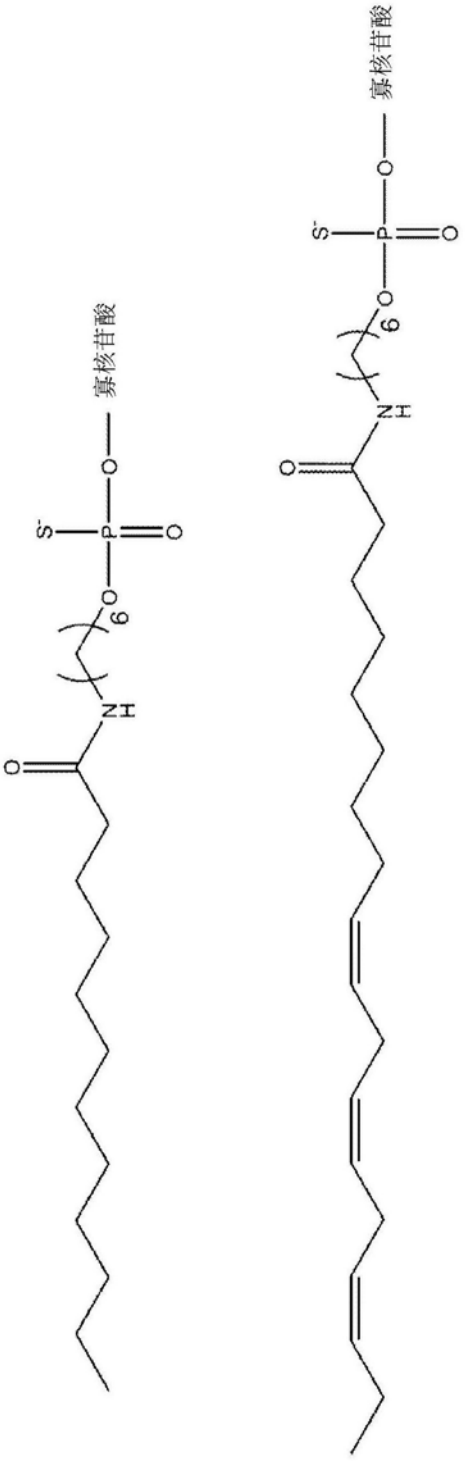

不同组织中脂质缀合物的标准曲线
心脏基质中的标准曲线
ELISA 读出
ug/g
（标准）
隔膜基质中的标准曲线
ELISA 读出
ug/g
（标准）
心脏
腓肠肌

图6



缀合物上的脂质和接头的示例性结构

图7

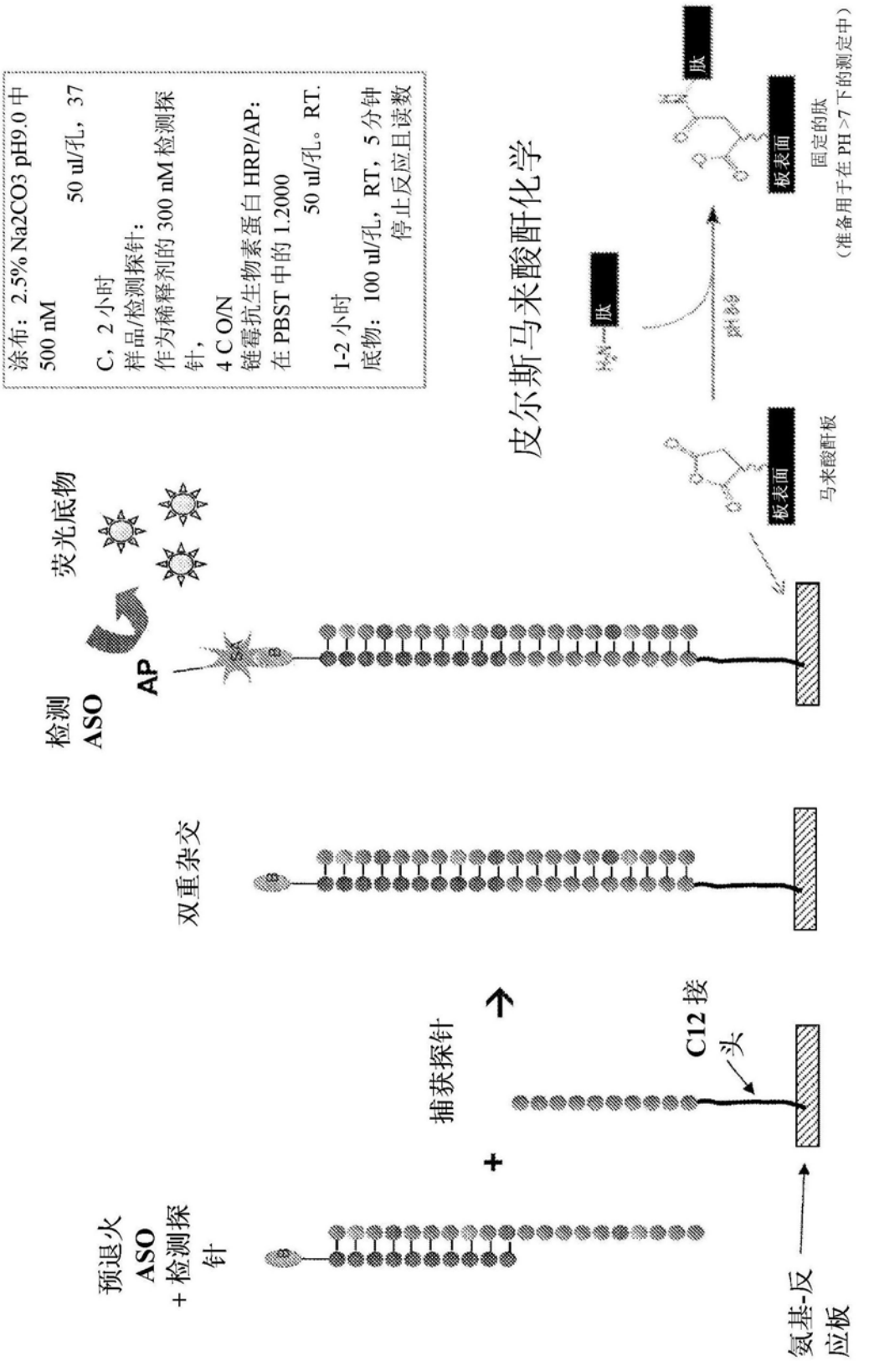
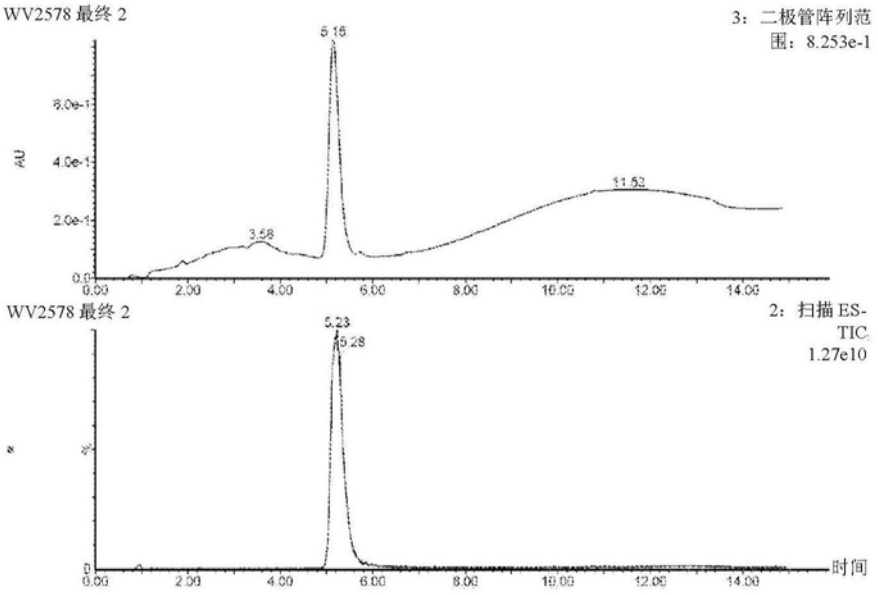

涂布：2.5% Na2CO3 pH9.0 中
500 nM 50 ul/孔，37
C，2 小时
样品/检测探针：
作为稀释剂的 300 nM 检测探针，
4 C O/N
链霉抗生物素蛋白 HRP/AP：
在 PBST 中的 1.2000 50 ul/孔。RT.
1-2 小时
底物：100 ul/孔，RT，5 分钟
停止反应且读数
皮尔斯马来酸酐化学
荧光底物
检测 ASO
AP
双重杂交
预退火 ASO + 检测探针
捕获探针
C12 接头
氨基-反应板
肽
板表面
马来酸酐板
固定的肽
（准备用于在 PH >7 下的测定中）

图8

WV-2578
计算的平均质量：7355
解卷积的质量：7358



WV-2579
计算的平均质量：7383
解卷积的质量：7380.6

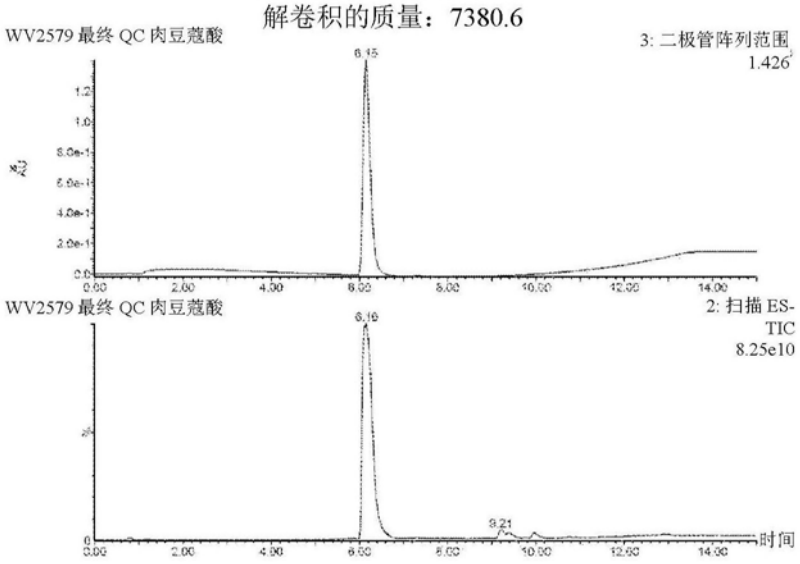
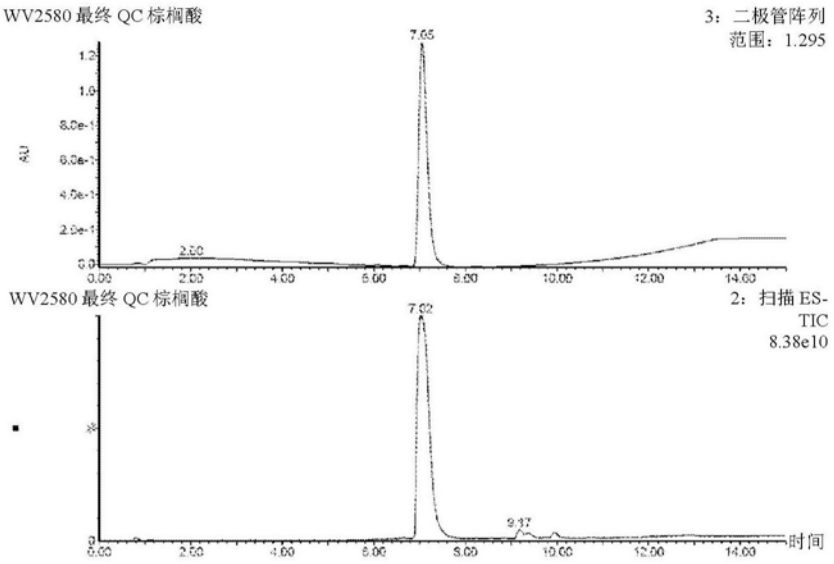


图9A

WV-2580
计算的平均质量：7411
解卷积的质量：7409



WV-2581
计算的平均质量：7439
解卷积的质量：7434

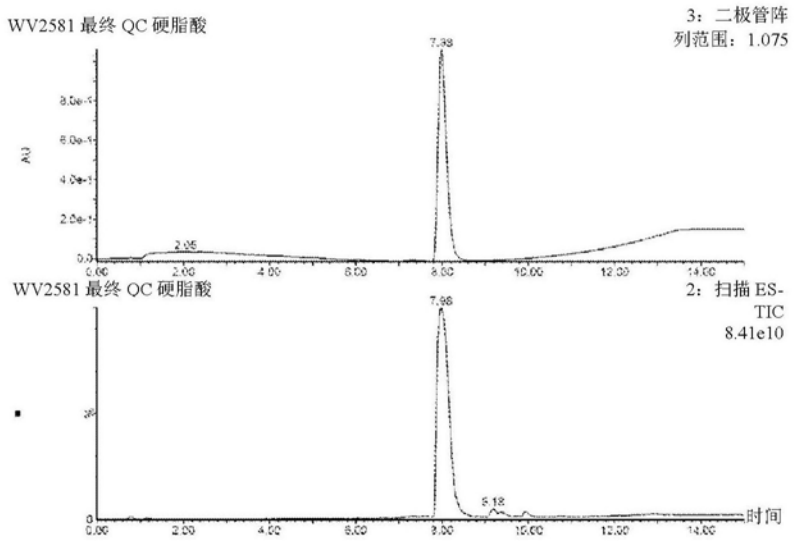
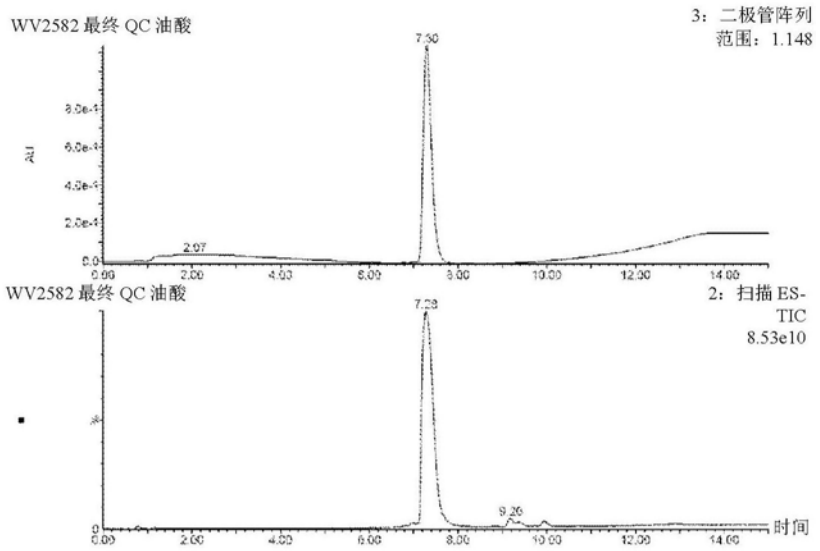


图9B

WV-2582
计算的平均质量：7437
解卷积的质量：7433



WV-2583
计算的平均质量：7435
解卷积的质量：7431

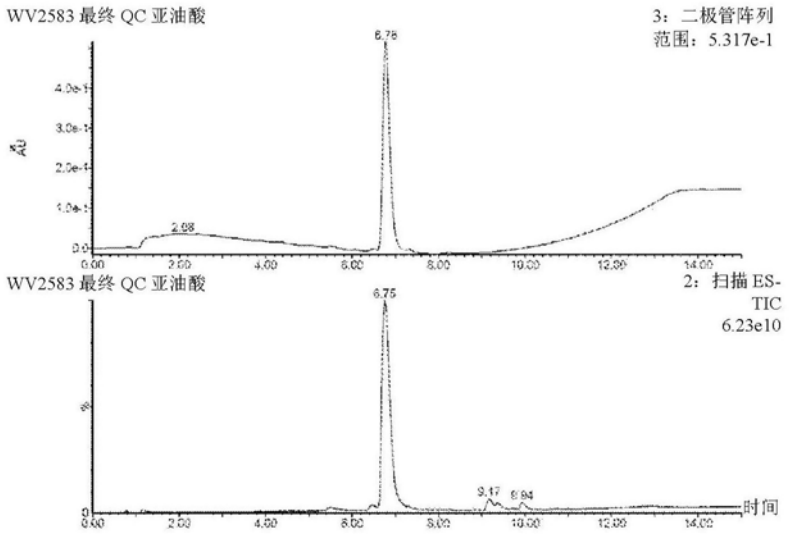
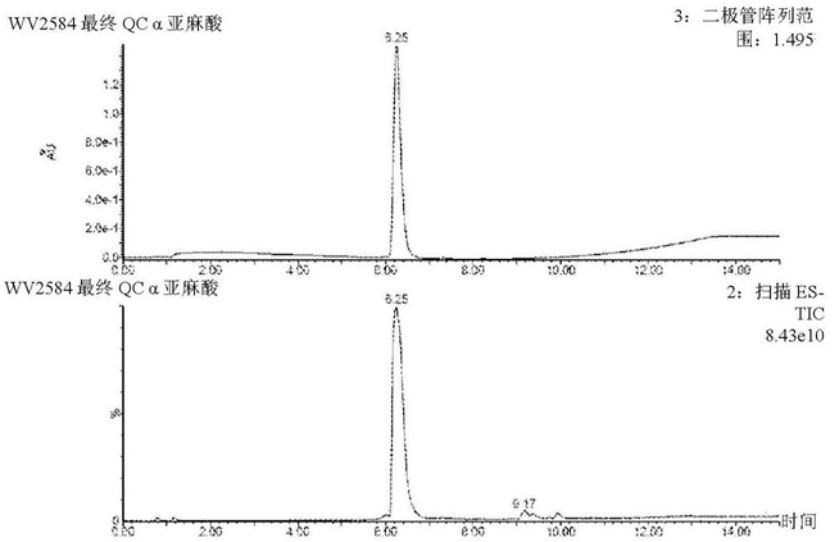


图9C

WV-2584
计算的平均质量：7433
解卷积的质量：7430



WV-2585
计算的平均质量：7433
解卷积的质量：7430

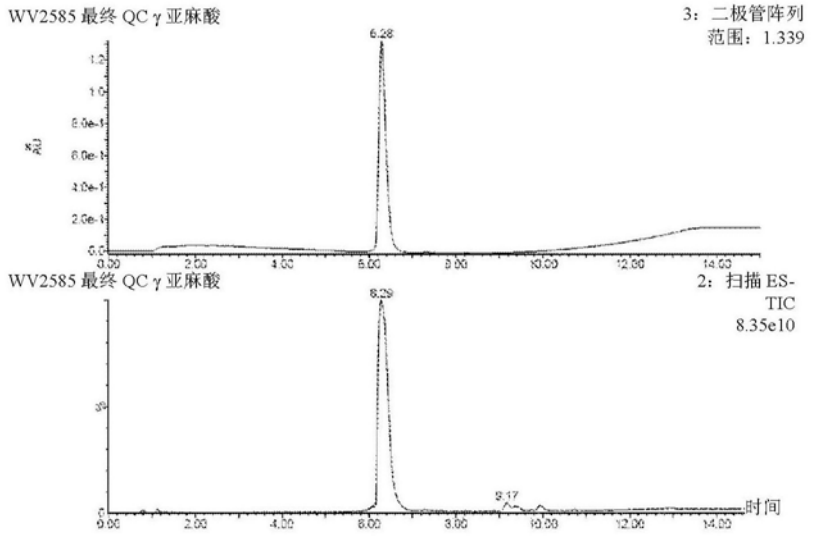
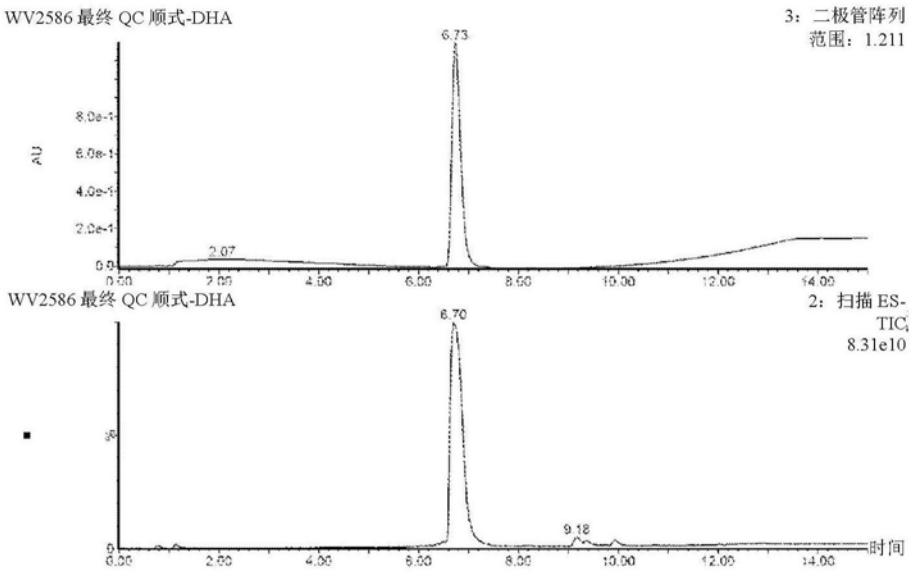
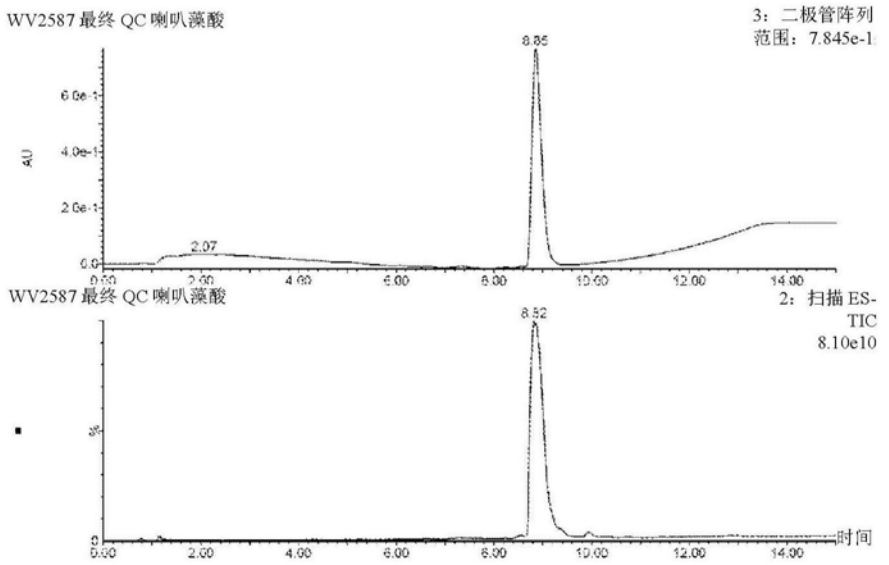


图9D

WV-2586
计算的平均质量：7483
解卷积的质量：7480



WV-2587
计算的平均质量：7555
解卷积的质量：7551



WV-2588
计算的平均质量：7584
解卷积的质量：7583.5（直接注射；无色谱图）

图9E

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*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

图10A

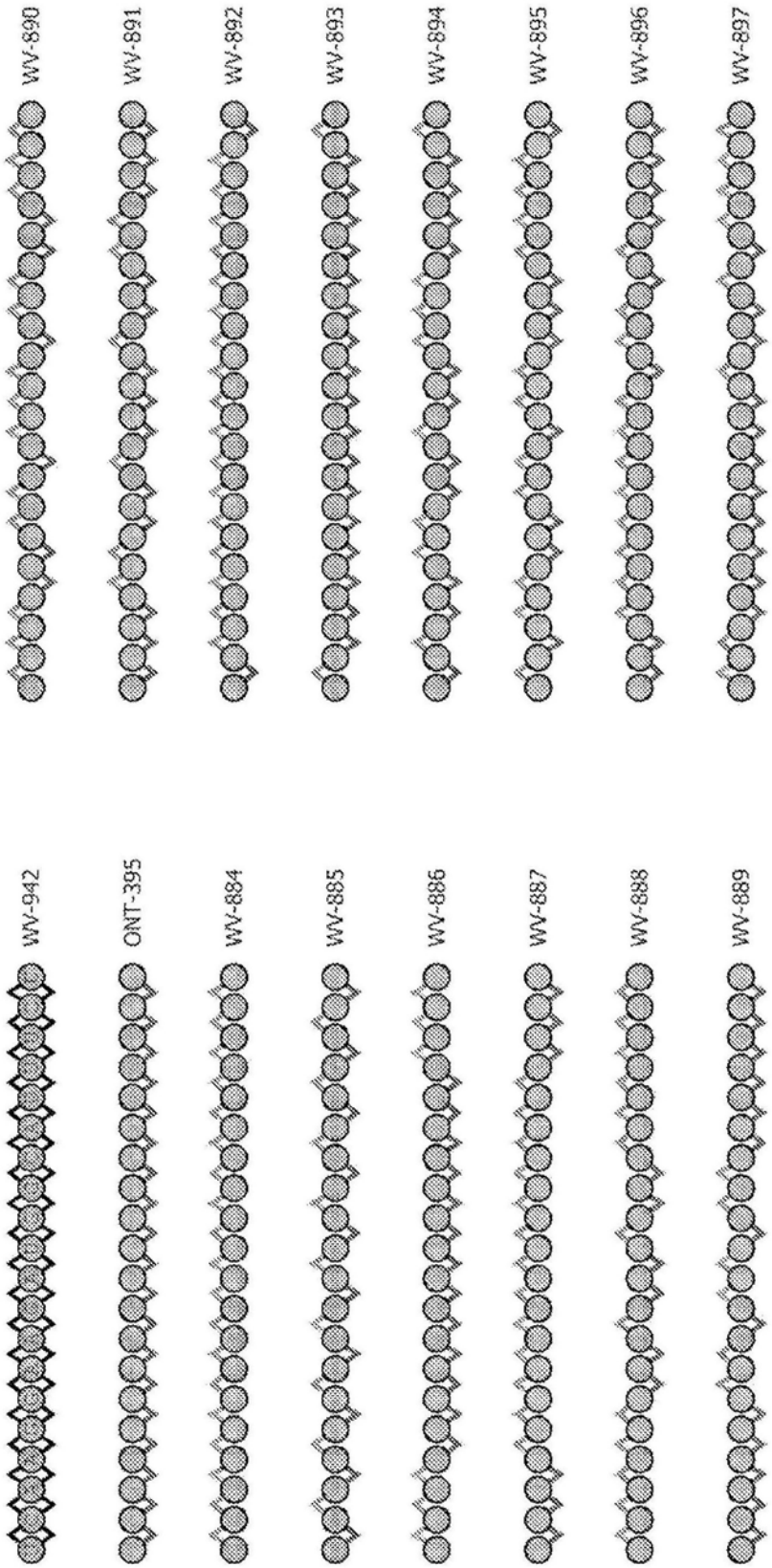
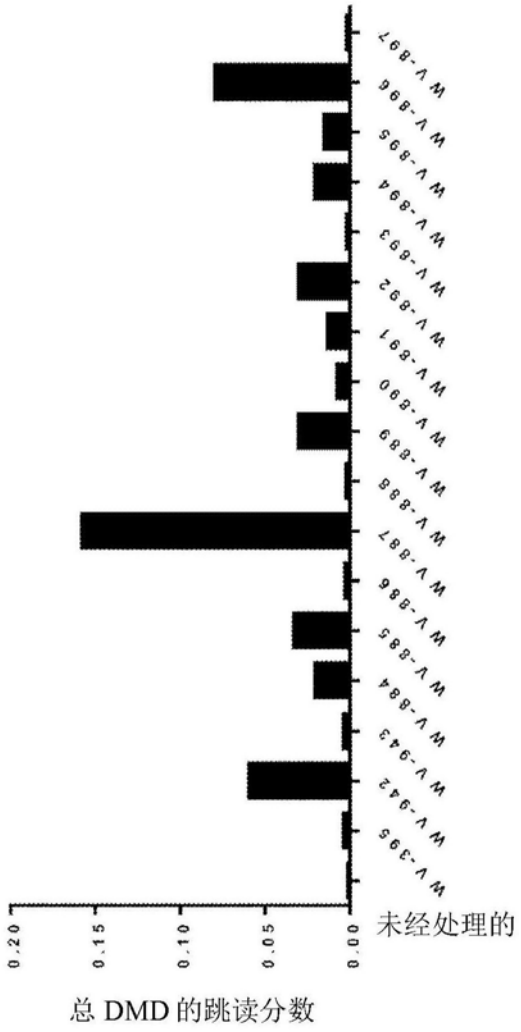

WV-890
WV-891
WV-892
WV-893
WV-894
WV-895
WV-896
WV-897
WV-942
ONT-395
WV-884
WV-885
WV-886
WV-887
WV-888
WV-889

图10B


W V-897
W V-896
W V-895
W V-894
W V-893
W V-892
W V-891
W V-890
W V-889
W V-888
W V-887
W V-886
W V-885
W V-884
W V-943
W V-942
W V-395
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
未经处理的
总 DMD 的跳读分数

Taqman

图11A

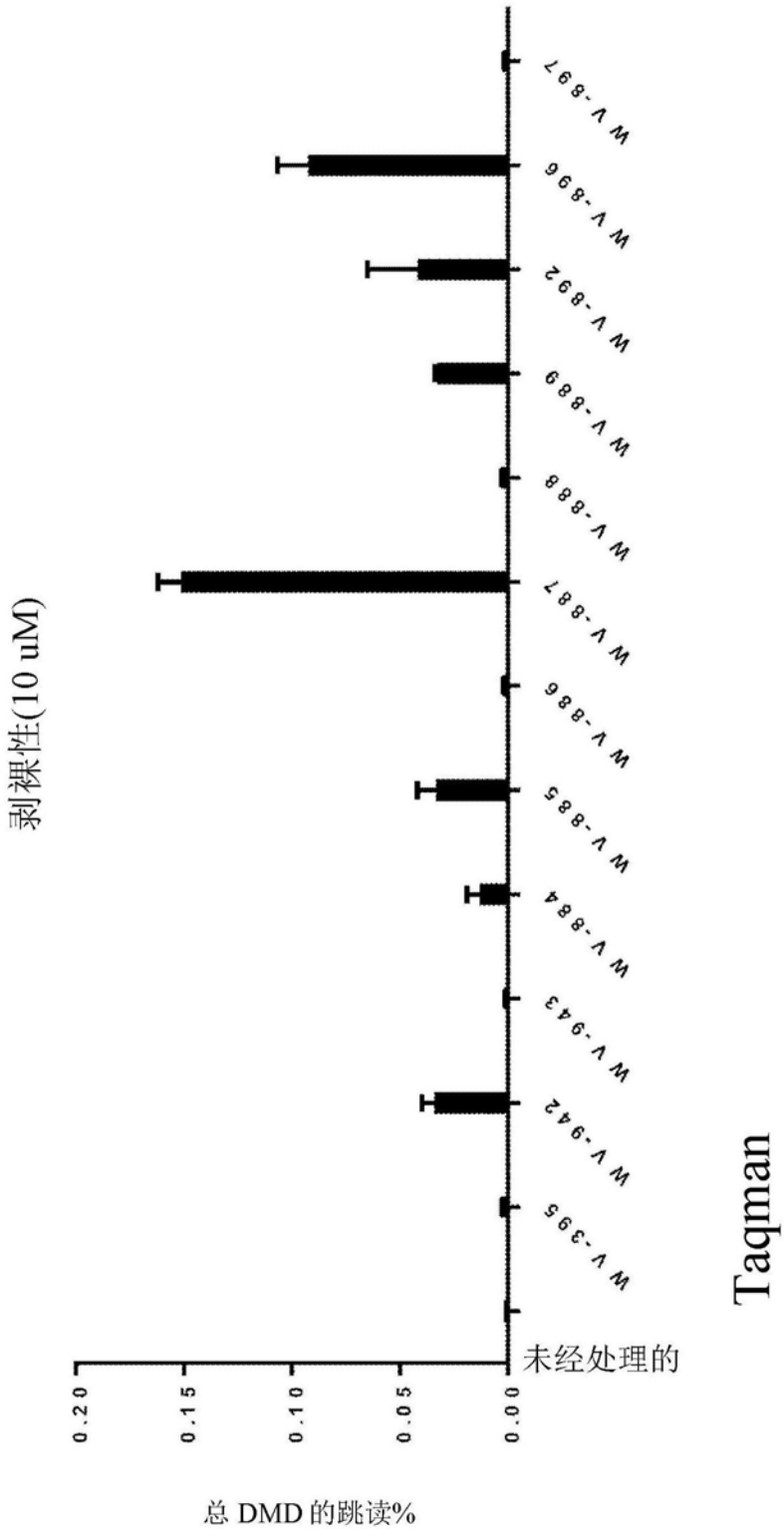

剥裸性(10 uM)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
未经处理的
WV-395
WV-942
WV-943
WV-884
WV-885
WV-886
WV-887
WV-888
WV-889
WV-892
WV-896
WV-897
Taqman
总 DMD 的跳读%

图11B

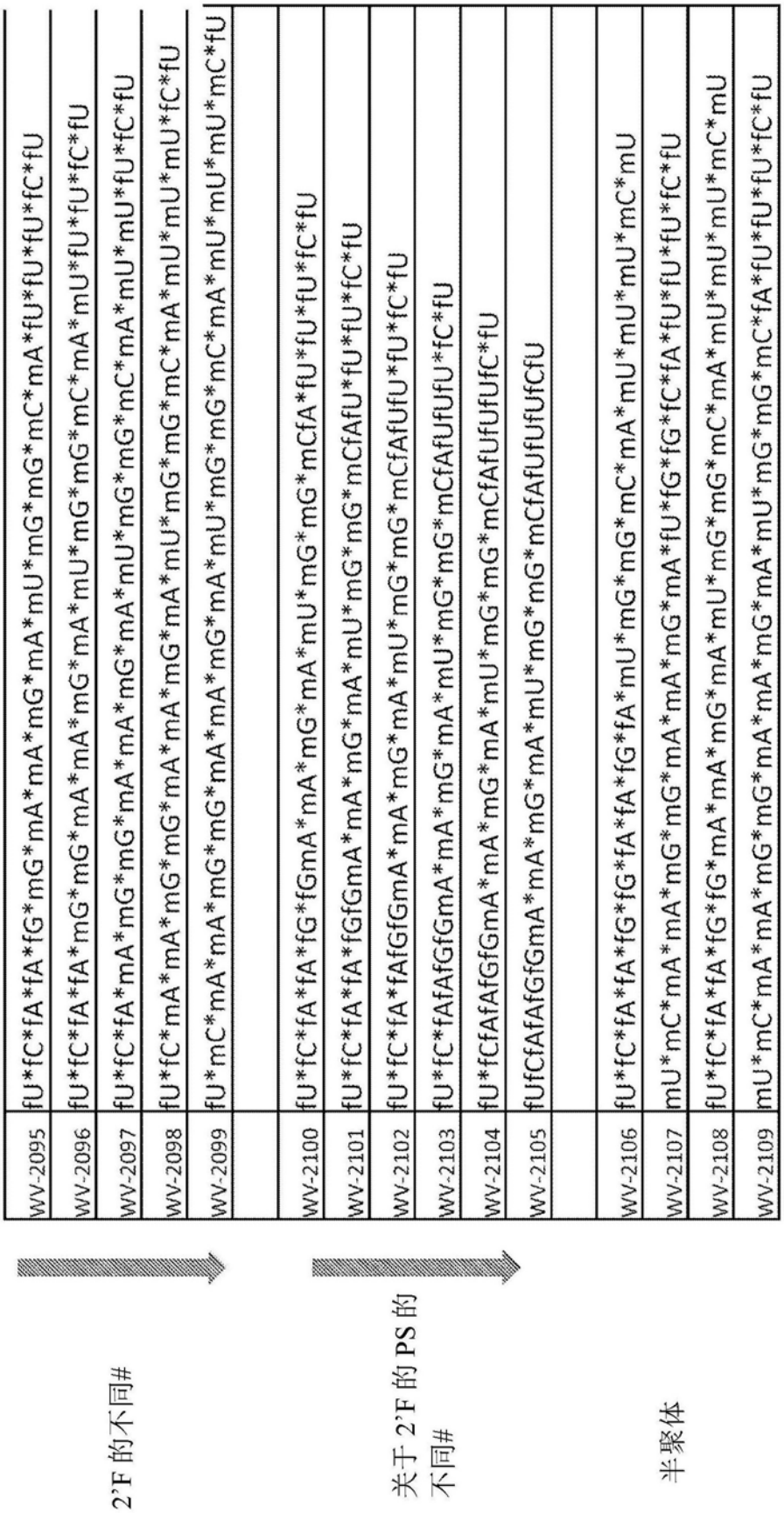

WV-2095 fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-2096 fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU
WV-2097 fU*fC*fA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*fU*fC*fU
WV-2098 fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU
WV-2099 fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU
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
2'F 的不同#
关于 2'F 的 PS 的不同#
半聚体

图12A

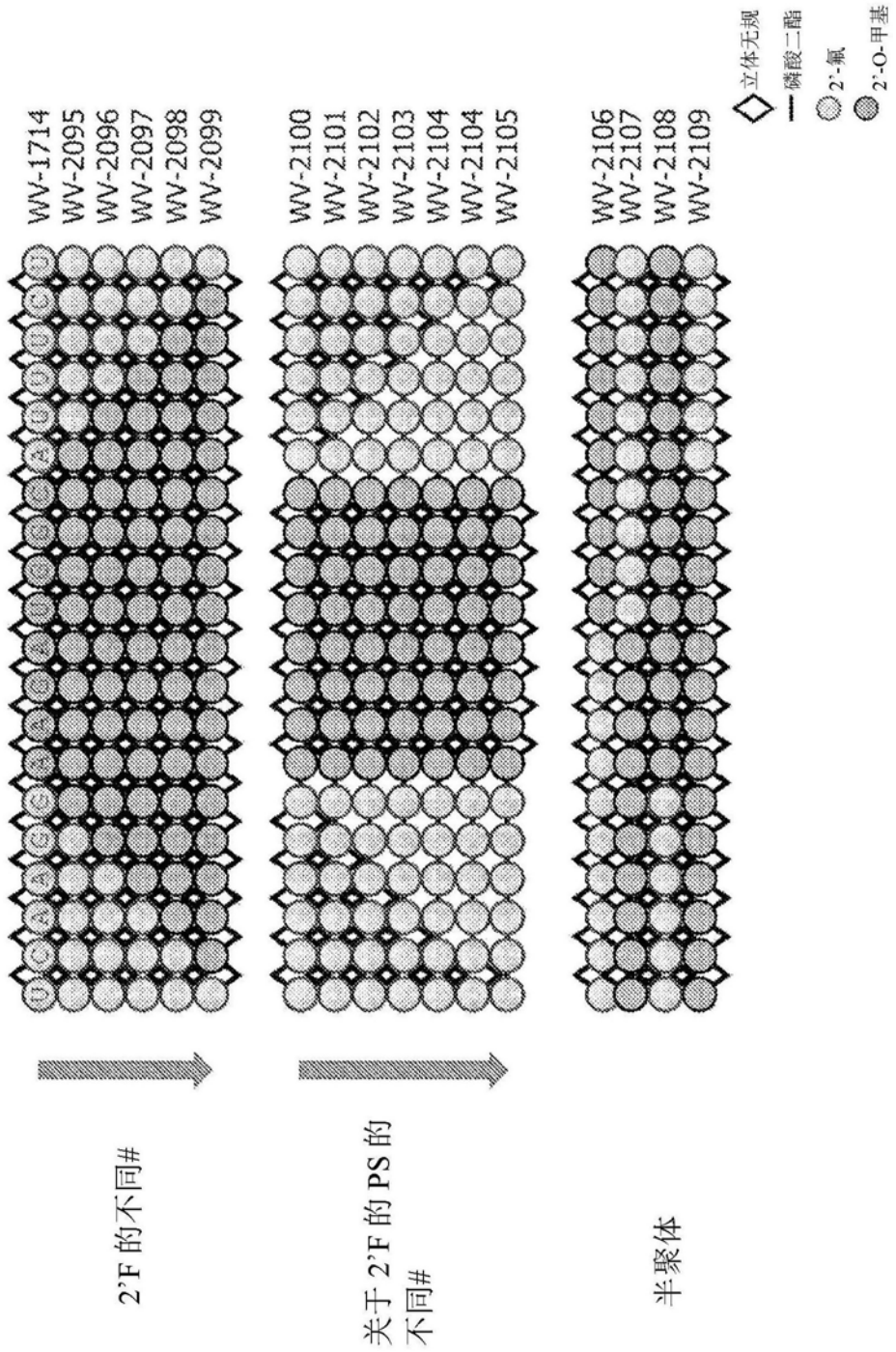
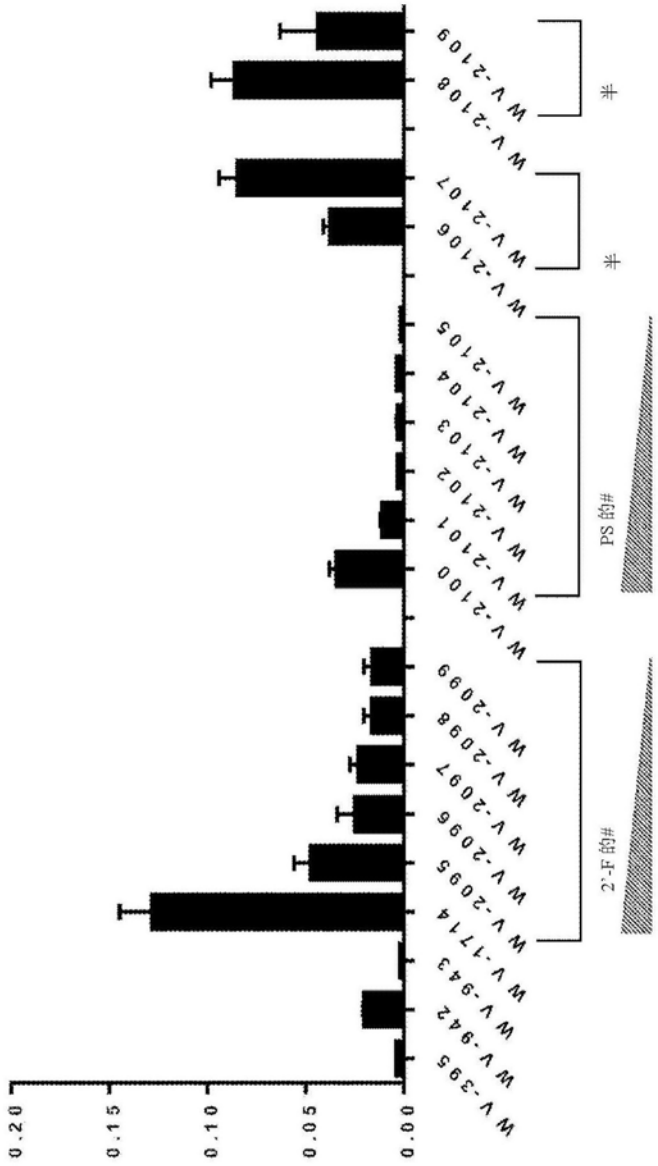

WV-1714
WV-2095
WV-2096
WV-2097
WV-2098
WV-2099
WV-2100
WV-2101
WV-2102
WV-2103
WV-2104
WV-2105
WV-2106
WV-2107
WV-2108
WV-2109
立体无规
磷酸二酯
2'-氟
2'-O-甲基
2'F 的不同#
关于 2'F 的 PS 的不同#
半聚体

图12B


0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
总 DMD 的跳读分数
WV-3951
WV-9422
WV-9431
WV-17141
WV-20951
WV-20961
WV-20971
WV-20981
WV-20991
WV-21001
WV-21011
WV-21021
WV-21031
WV-21041
WV-21051
WV-21061
WV-21071
WV-21081
WV-21091
2'-F 的#
PS 的#
半
半

Taqman

图13A

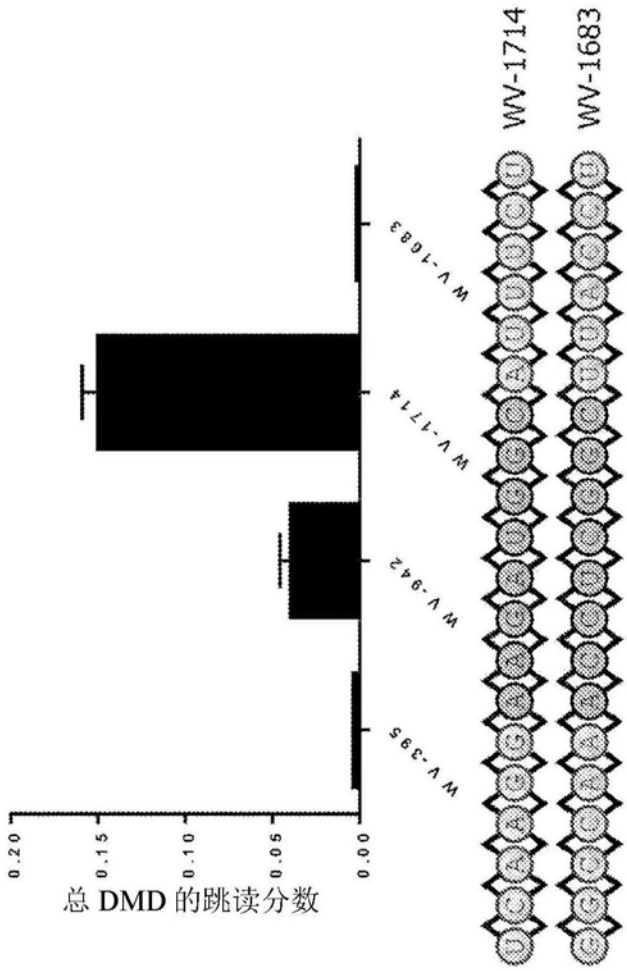
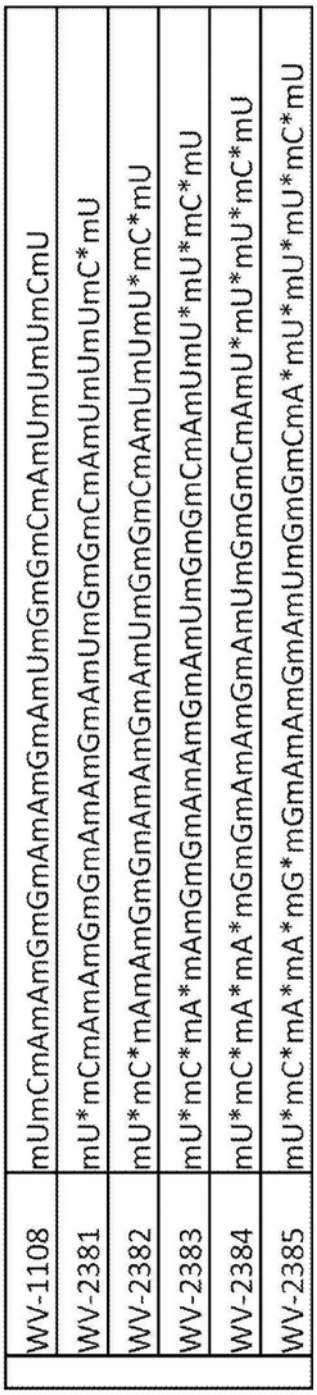

WV-1714
WV-1683
WV-1683
WV-1714
WV-942
WV-395
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
总 DMD 的跳读分数
Taqman

图13B



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

图14A

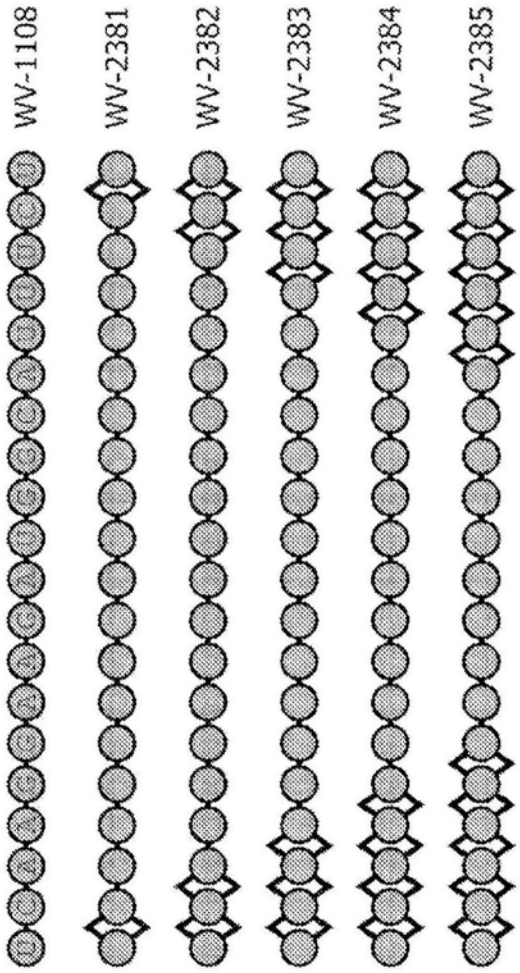


图14B

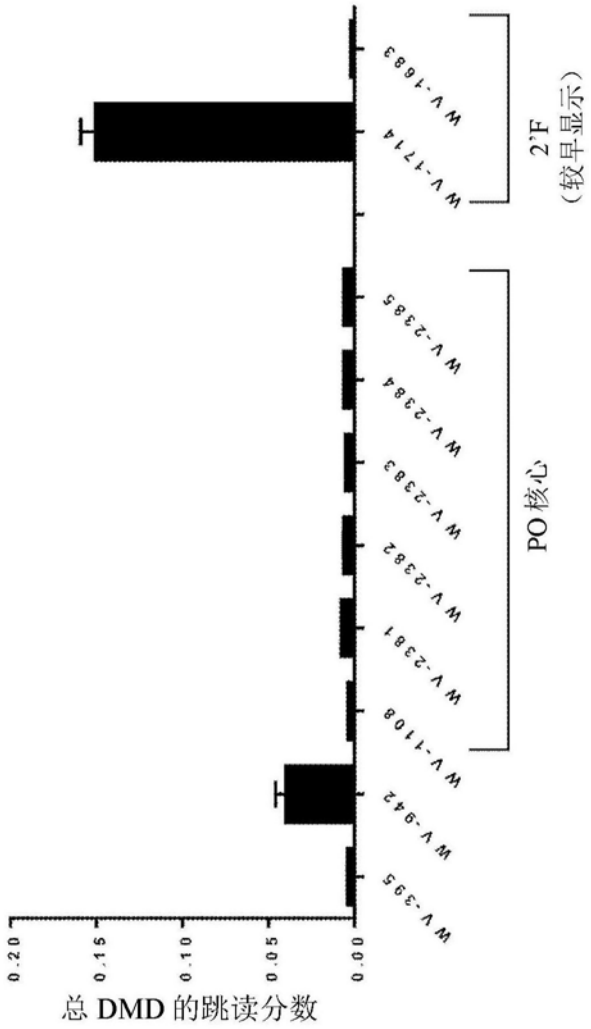

WV-1683
WV-1714
WV-2385
WV-2384
WV-2383
WV-2382
WV-2381
WV-1108
WV-942
WV-395
2'F
（较早显示）
PO 核心
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
总 DMD 的跳读分数
Taqman

图15

WV-2366	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-2367	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmU*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

图16A

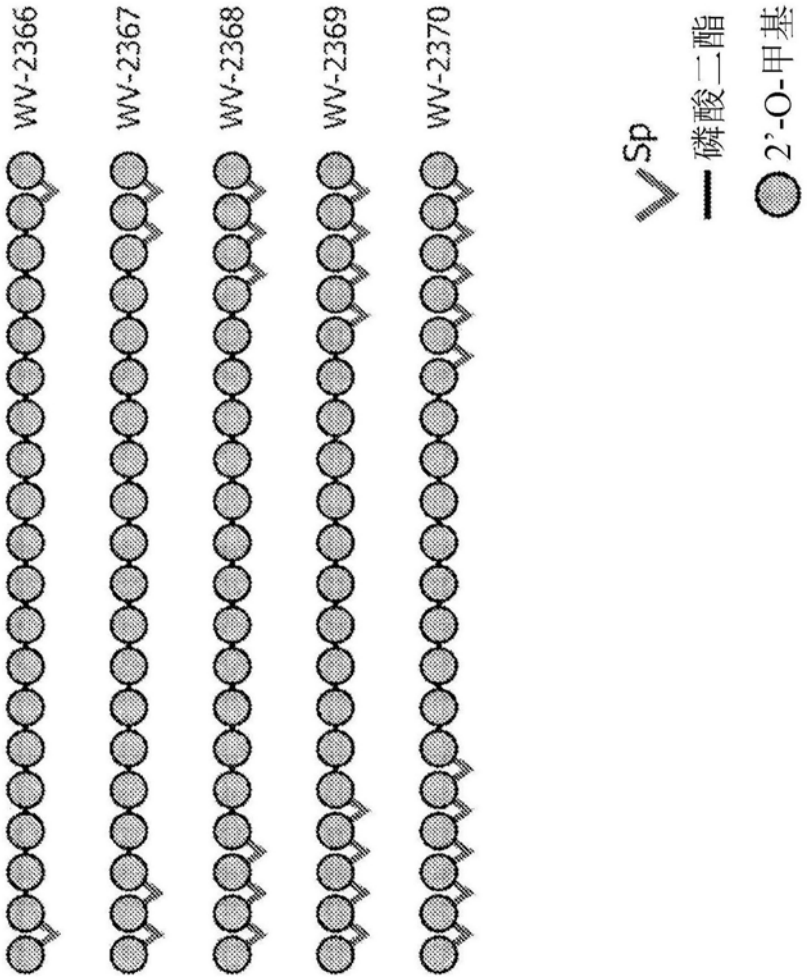


图16B

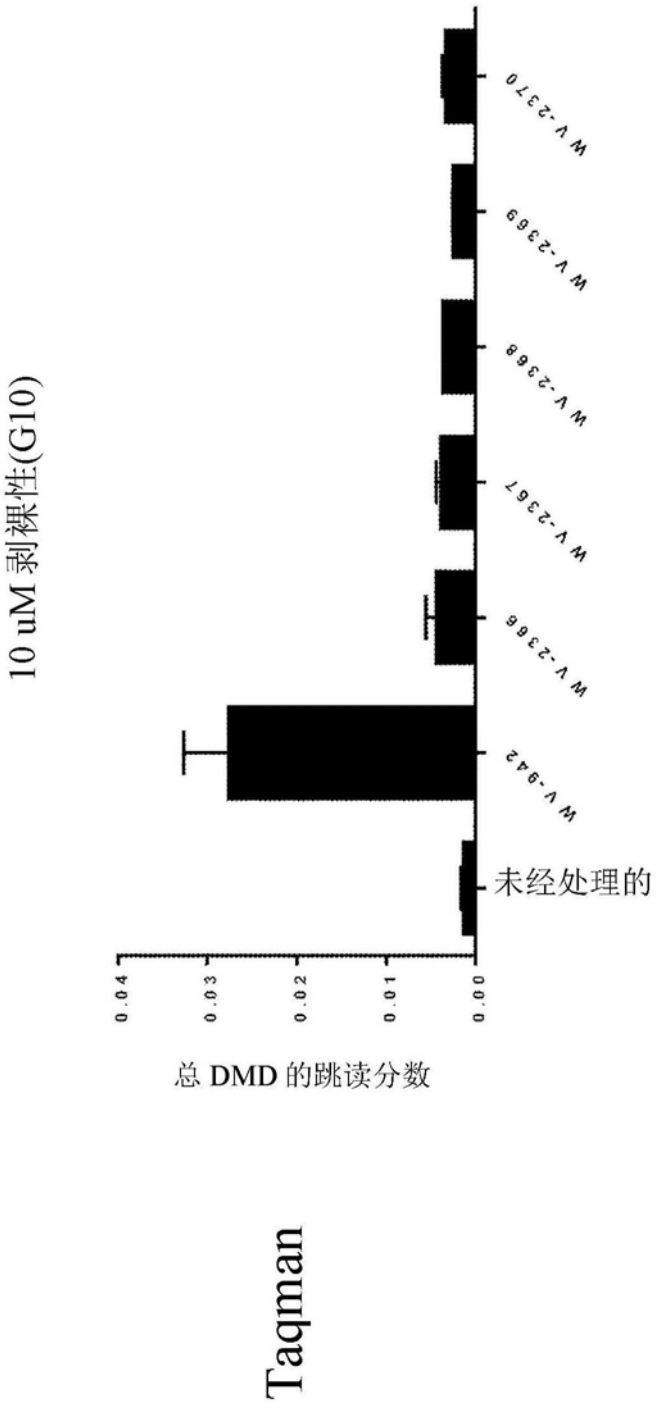
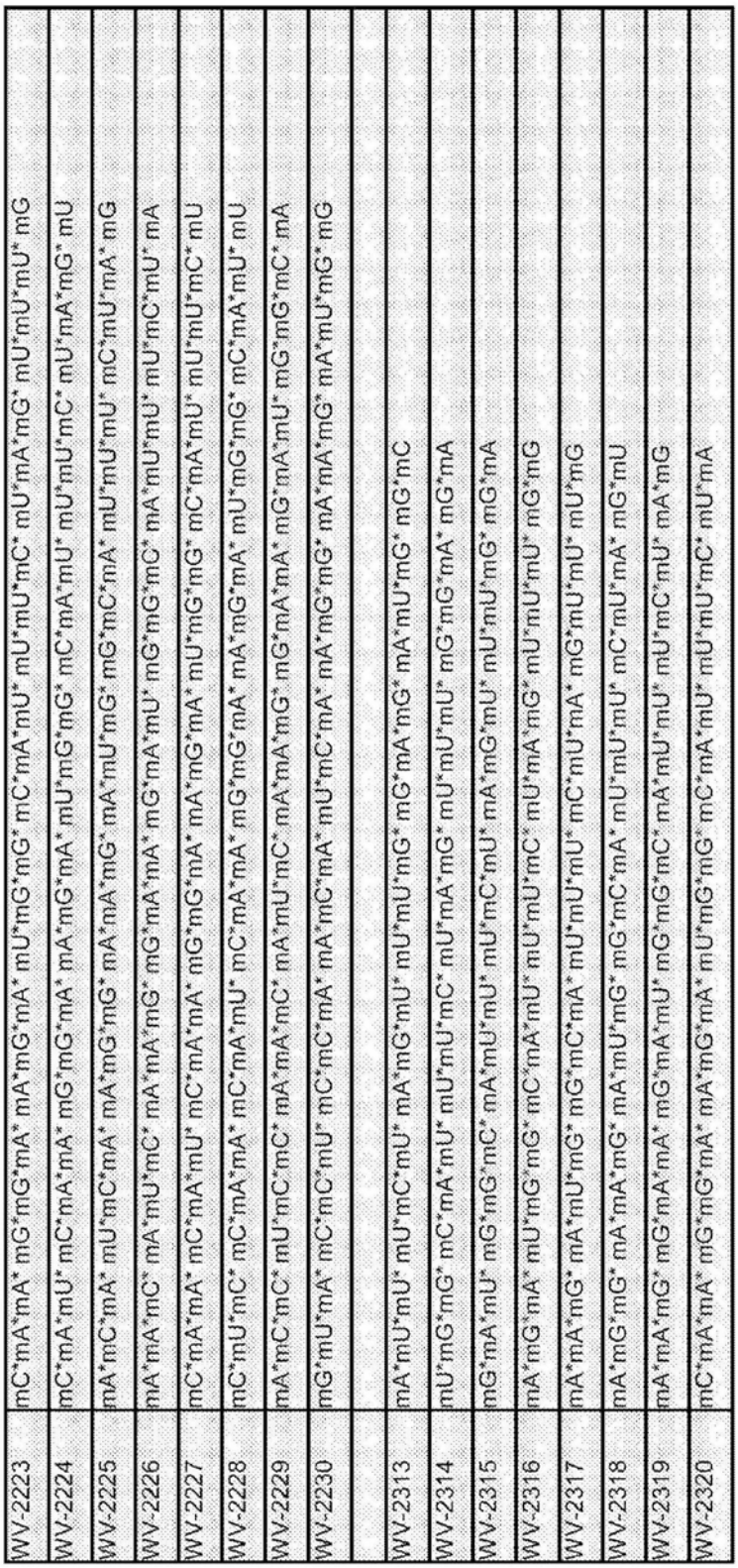

10 uM 剥裸性(G10)
WV-2370
WV-2369
WV-2368
WV-2367
WV-2366
WV-942
未经处理的
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
总 DMD 的跳读分数
Taqman

图17



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*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* mU*mC*mC* mA*mA*mC* mA*mU*mC* mA*mA*mG* mG*mA*mA* mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA
WV-2230	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
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* 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*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

图18

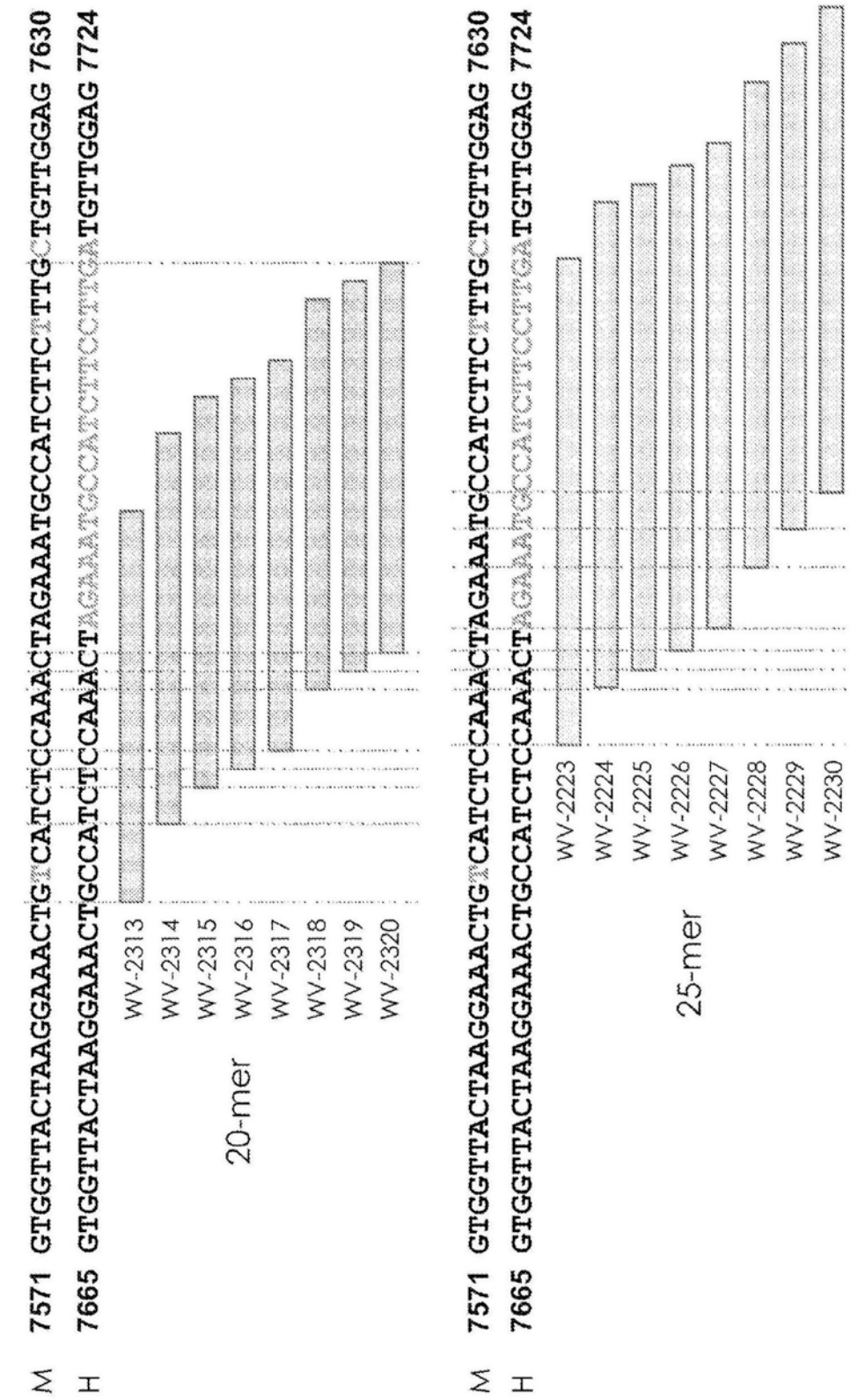

M 7571 GTGGTTACTAAGGAAACTGTCATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCTTGCTGTTGGAG 7630
H 7665 GTGGTTACTAAGGAAACTGCCATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCCTTGATGTTGGAG 7724
20-mer
WV-2313
WV-2314
WV-2315
WV-2316
WV-2317
WV-2318
WV-2319
WV-2320
M 7571 GTGGTTACTAAGGAAACTGTCATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCTTGCTGTTGGAG 7630
H 7665 GTGGTTACTAAGGAAACTGCCATCTCCAAACTAGAAATGCCATCTTCCTTGATGTTGGAG 7724
25-mer
WV-2223
WV-2224
WV-2225
WV-2226
WV-2227
WV-2228
WV-2229
WV-2230

图19

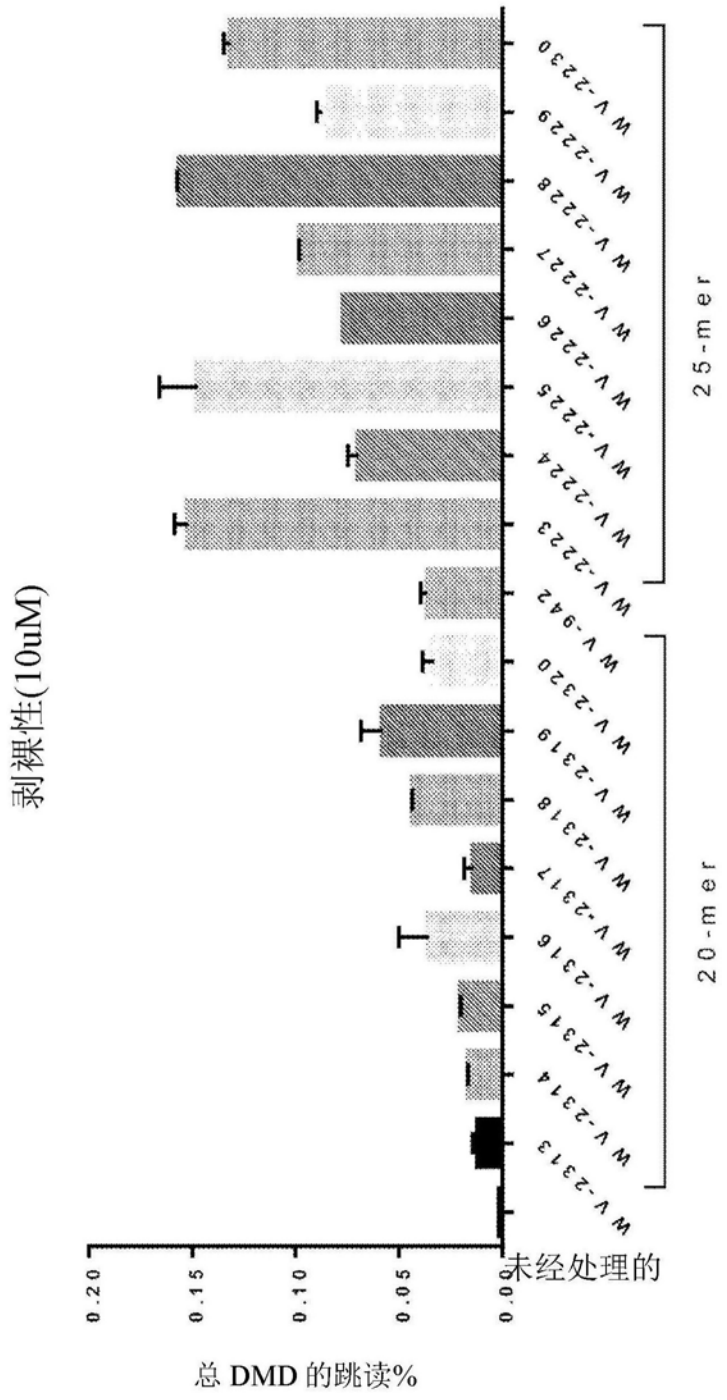

剥裸性(10uM)
总 DMD 的跳读%
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
未经处理的
WV-2313
WV-2314
WV-2315
WV-2316
WV-2317
WV-2318
WV-2319
WV-2320
WV-942
WV-2223
WV-2224
WV-2225
WV-2226
WV-2227
WV-2228
WV-2229
WV-2230
20-mer
25-mer

图20

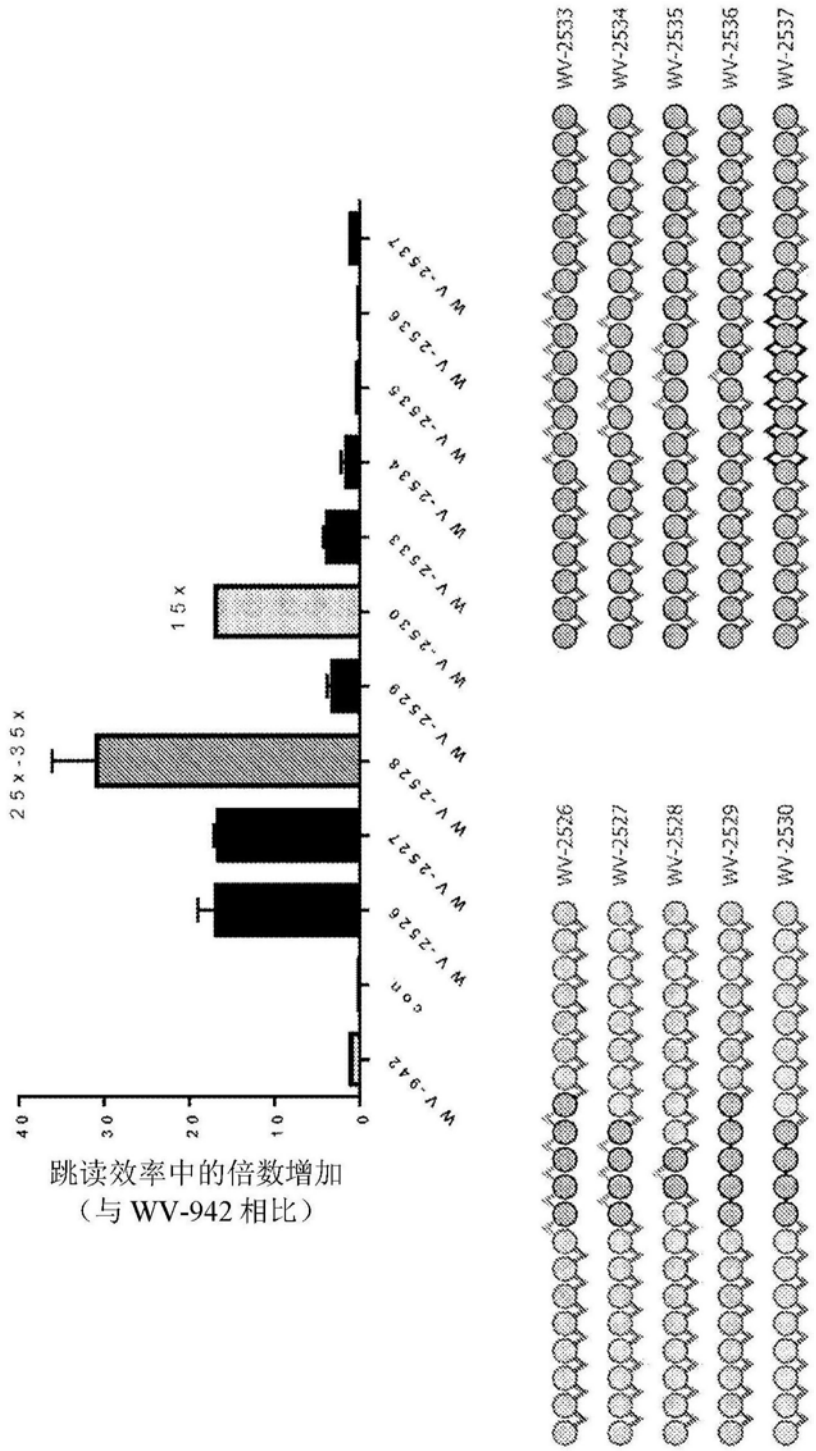

WV-2533
WV-2534
WV-2535
WV-2536
WV-2537
WV-2526
WV-2527
WV-2528
WV-2529
WV-2530
25x-35x
15x
WV-942
con
WV-2526
WV-2527
WV-2528
WV-2529
WV-2530
WV-2533
WV-2534
WV-2535
WV-2536
WV-2537
0
10
20
30
40
跳读效率中的倍数增加
（与 WV-942 相比）

图21

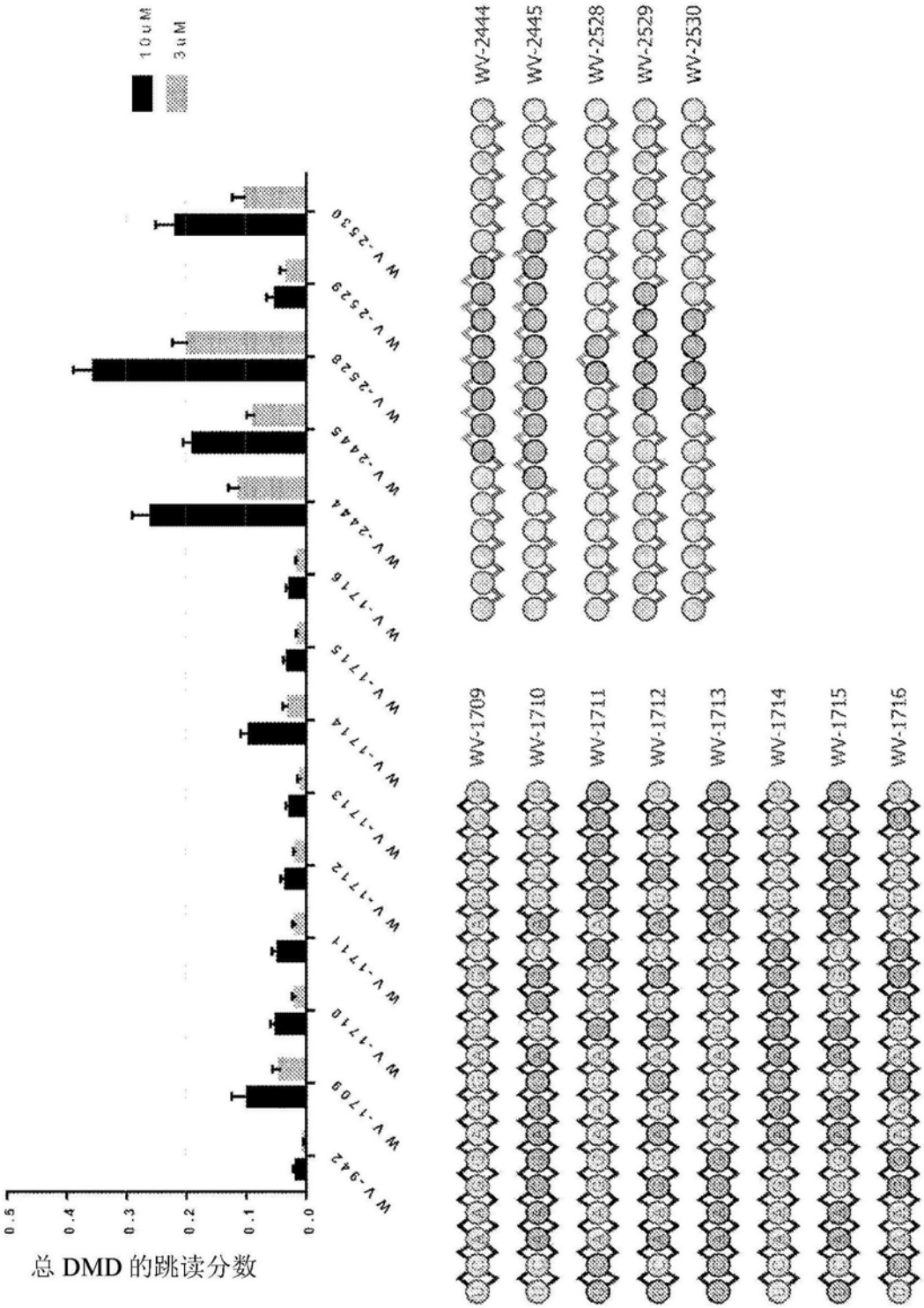

10uM
3uM
WV-942
WV-1709
WV-1710
WV-1711
WV-1712
WV-1713
WV-1714
WV-1715
WV-1716
WV-2444
WV-2445
WV-2528
WV-2529
WV-2530
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
总 DMD 的跳读分数
WV-1709
WV-1710
WV-1711
WV-1712
WV-1713
WV-1714
WV-1715
WV-1716
WV-2444
WV-2445
WV-2528
WV-2529
WV-2530

图22

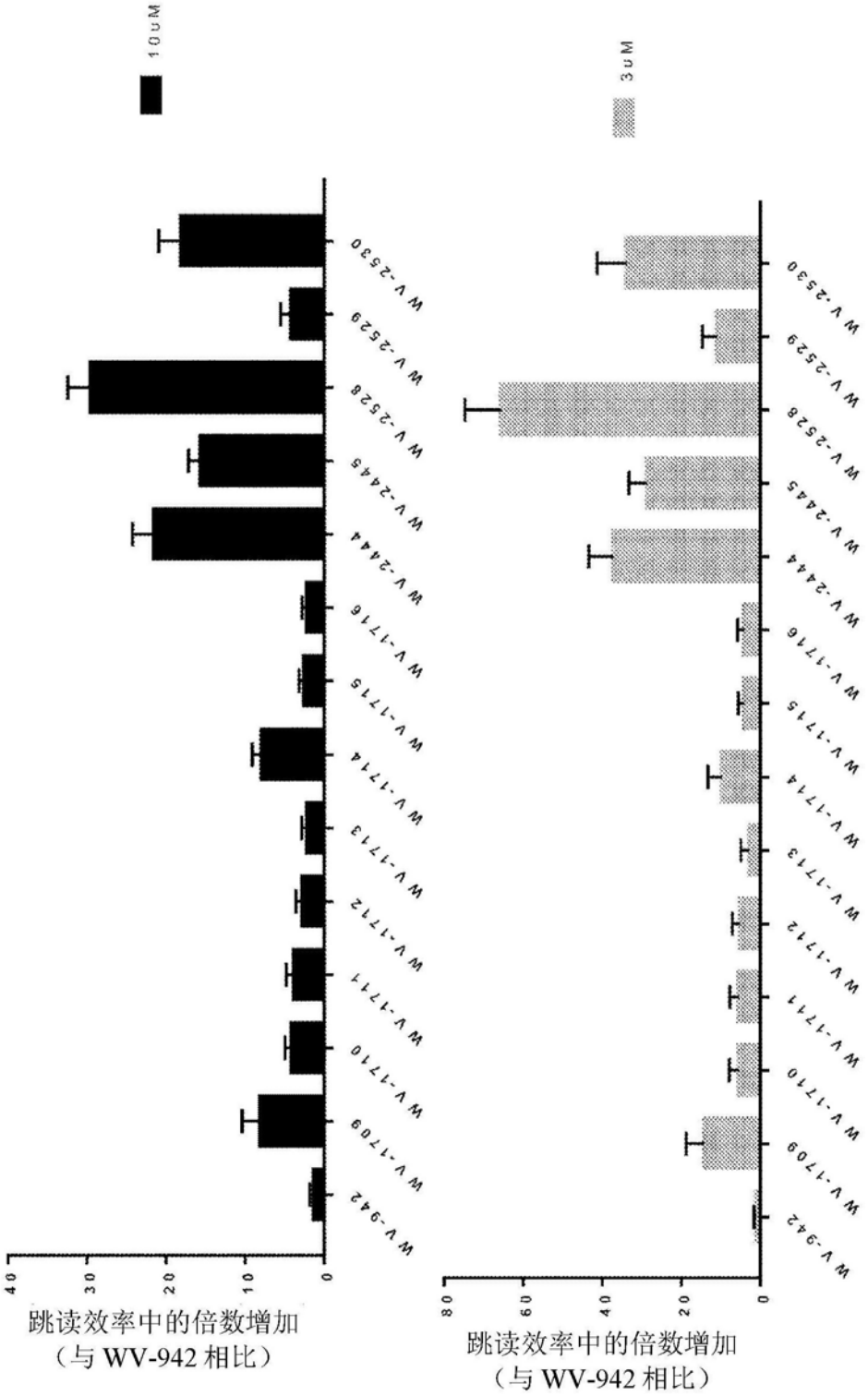

10uM
3uM
WV-2530
WV-2529
WV-2528
WV-2445
WV-2444
WV-1716
WV-1715
WV-1714
WV-1713
WV-1712
WV-1711
WV-1710
WV-1709
WV-942
40
30
20
10
0
80
60
40
20
0
跳读效率中的倍数增加
（与 WV-942 相比）
跳读效率中的倍数增加
（与 WV-942 相比）

图23

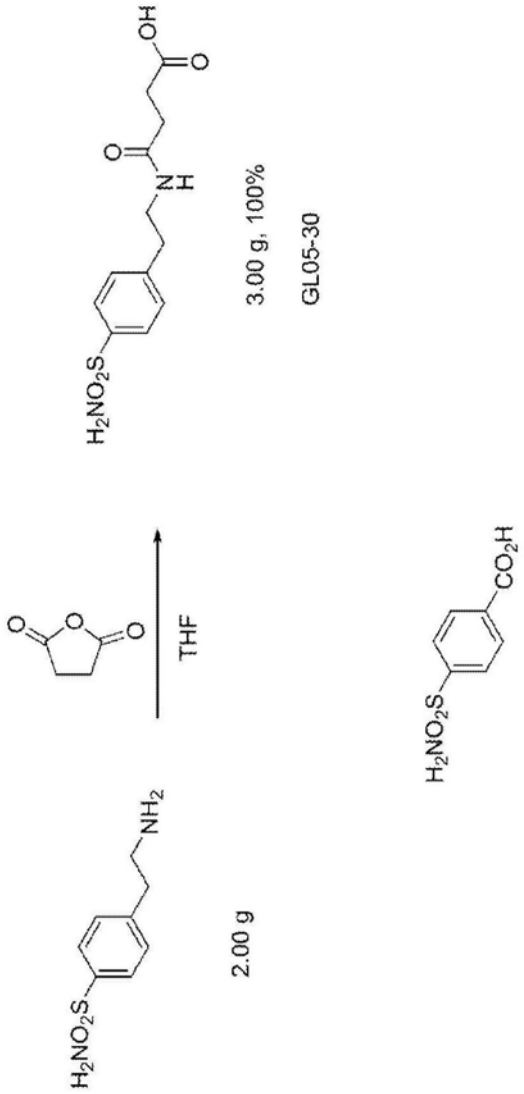


图24

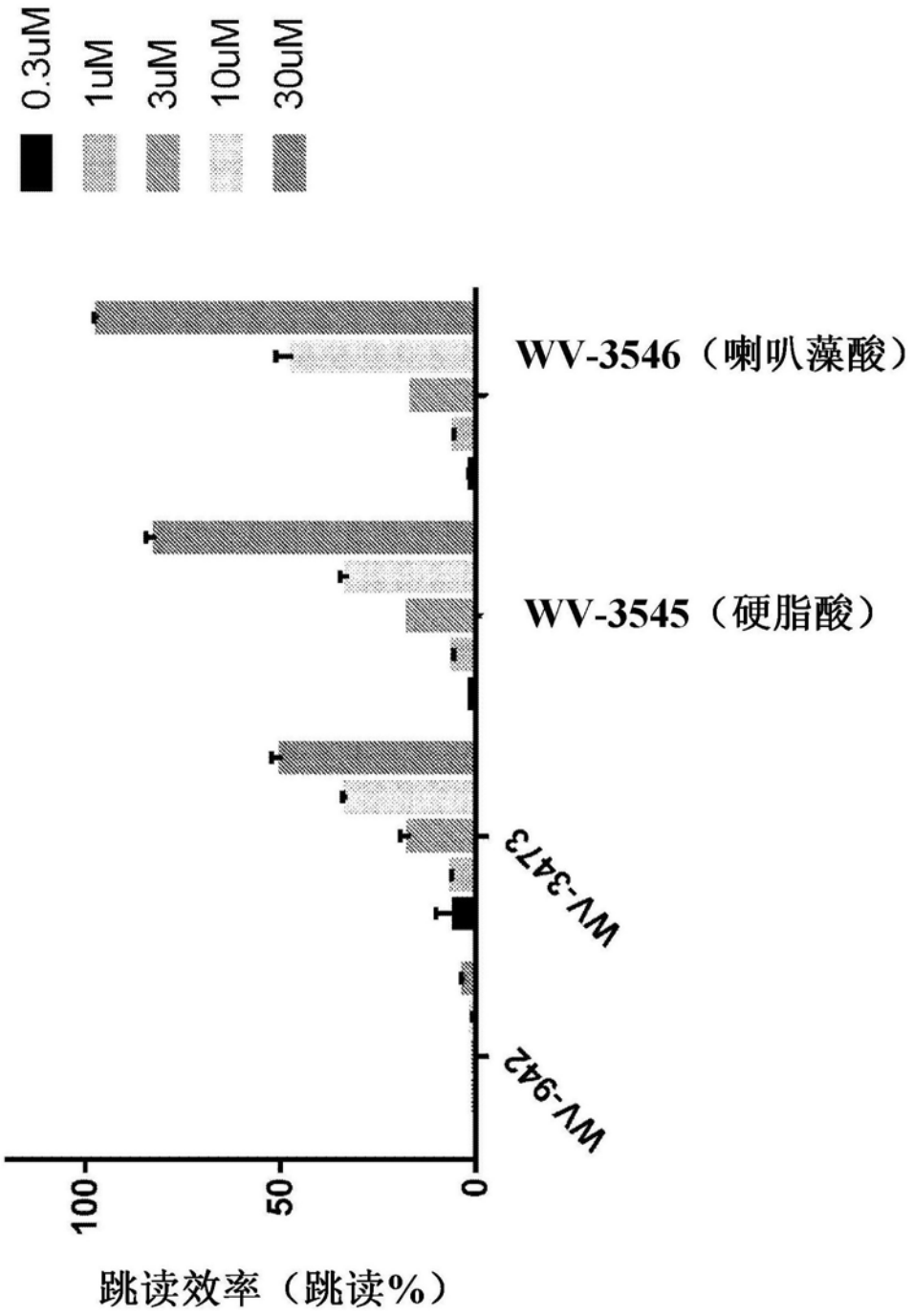

0.3uM
1uM
3uM
10uM
30uM
WV-3546（喇叭藻酸）
WV-3545（硬脂酸）
WV-3473
WV-942
100
50
0
跳读效率（跳读%）

图25

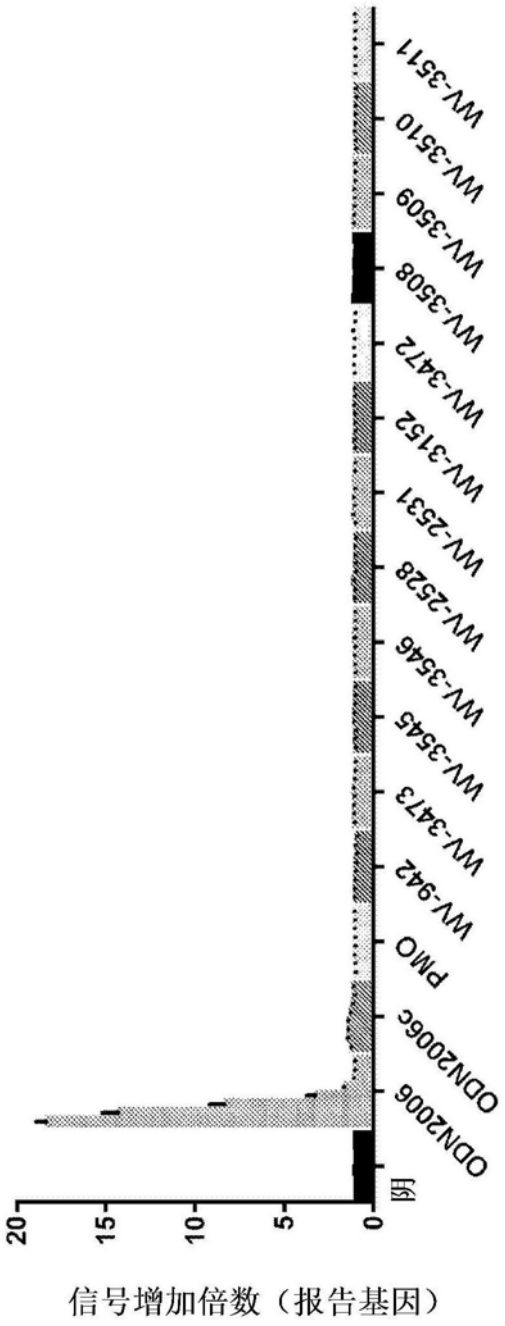

阴
ODN2006
ODN2006c
PMO
WV-942
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-2528
WV-2531
WV-3152
WV-3472
WV-3508
WV-3509
WV-3510
WV-3511
0
5
10
15
20
信号增加倍数（报告基因）

图26

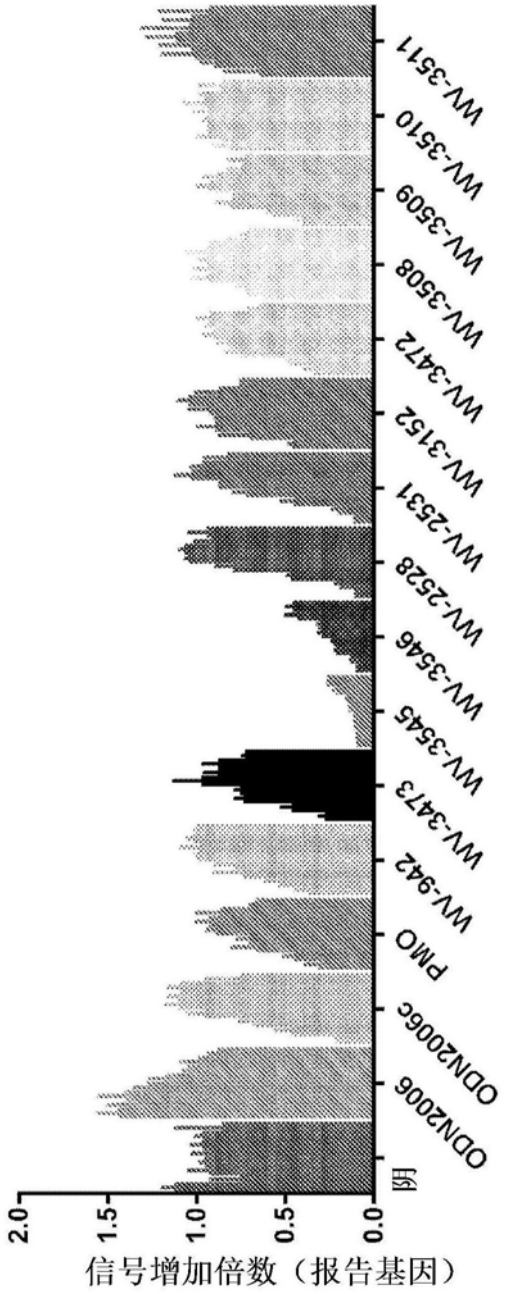

阴
ODN2006
ODN2006c
PMO
WV-942
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-2528
WV-2531
WV-3152
WV-3472
WV-3508
WV-3509
WV-3510
WV-3511
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
信号增加倍数（报告基因）

图27

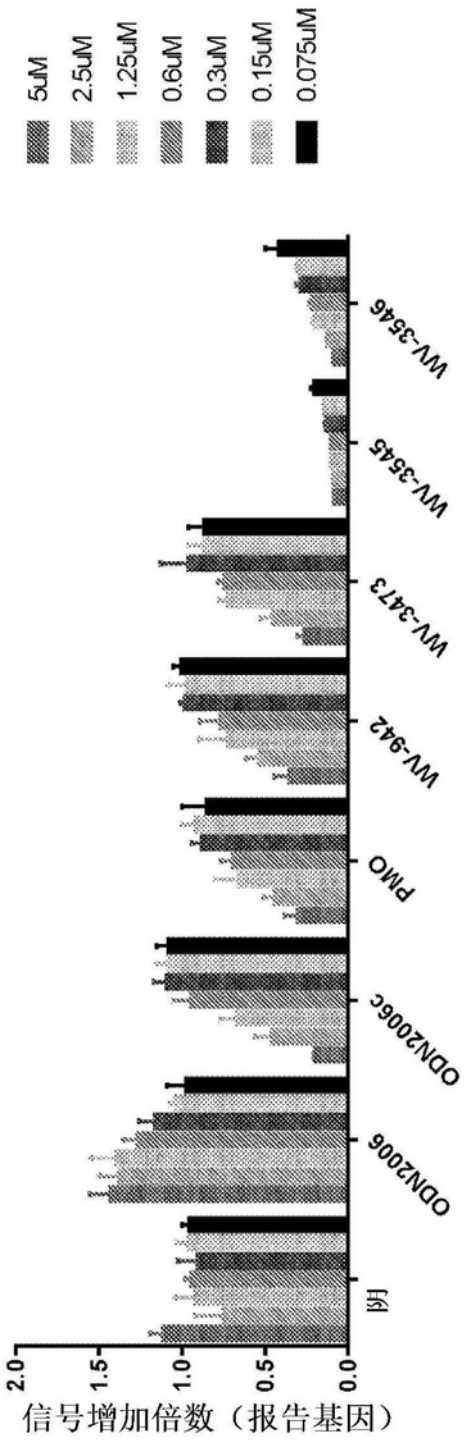

5uM
2.5uM
1.25uM
0.6uM
0.3uM
0.15uM
0.075uM
WV-3546
WV-3545
WV-3473
WV-942
PMO
ODN2006c
ODN2006
阴
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
信号增加倍数（报告基因）

图28

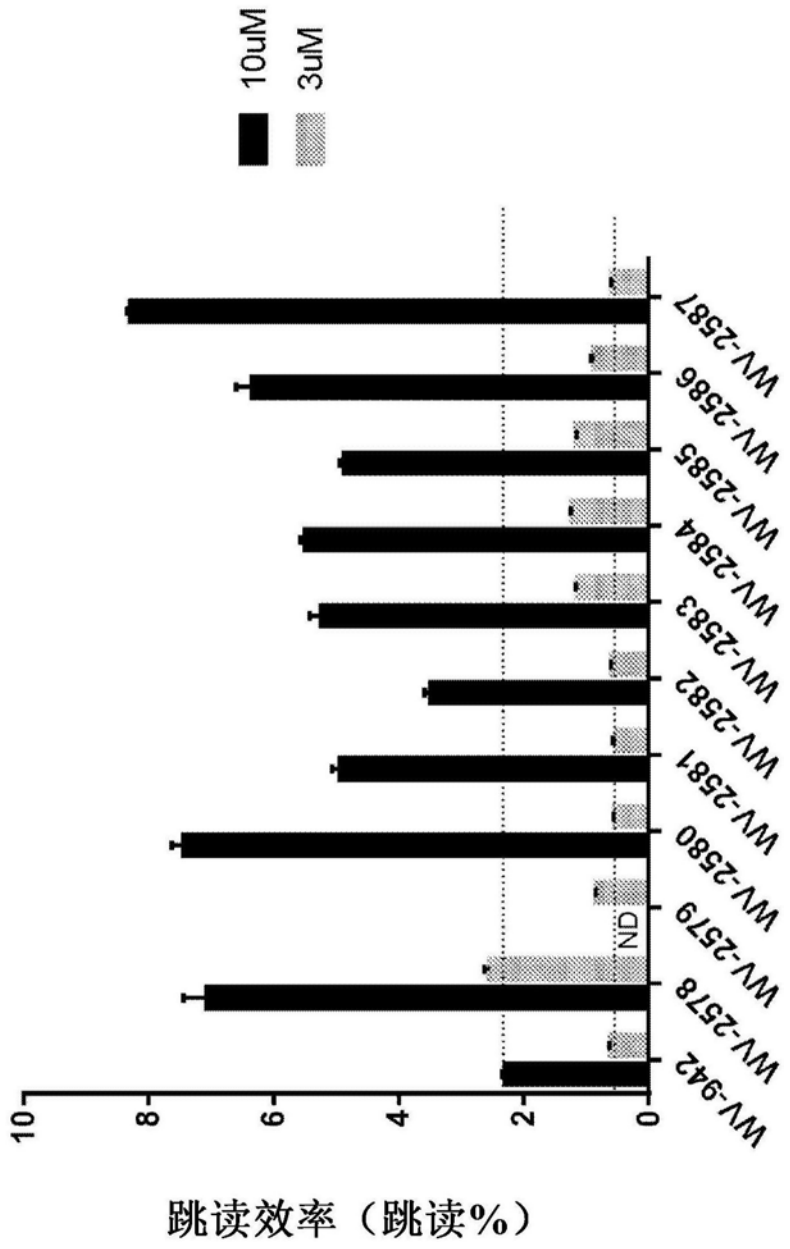

10uM
3uM
WV-942
WV-2578
WV-2579
WV-2580
WV-2581
WV-2582
WV-2583
WV-2584
WV-2585
WV-2586
WV-2587
ND
0
2
4
6
8
10
跳读效率（跳读%）

图29

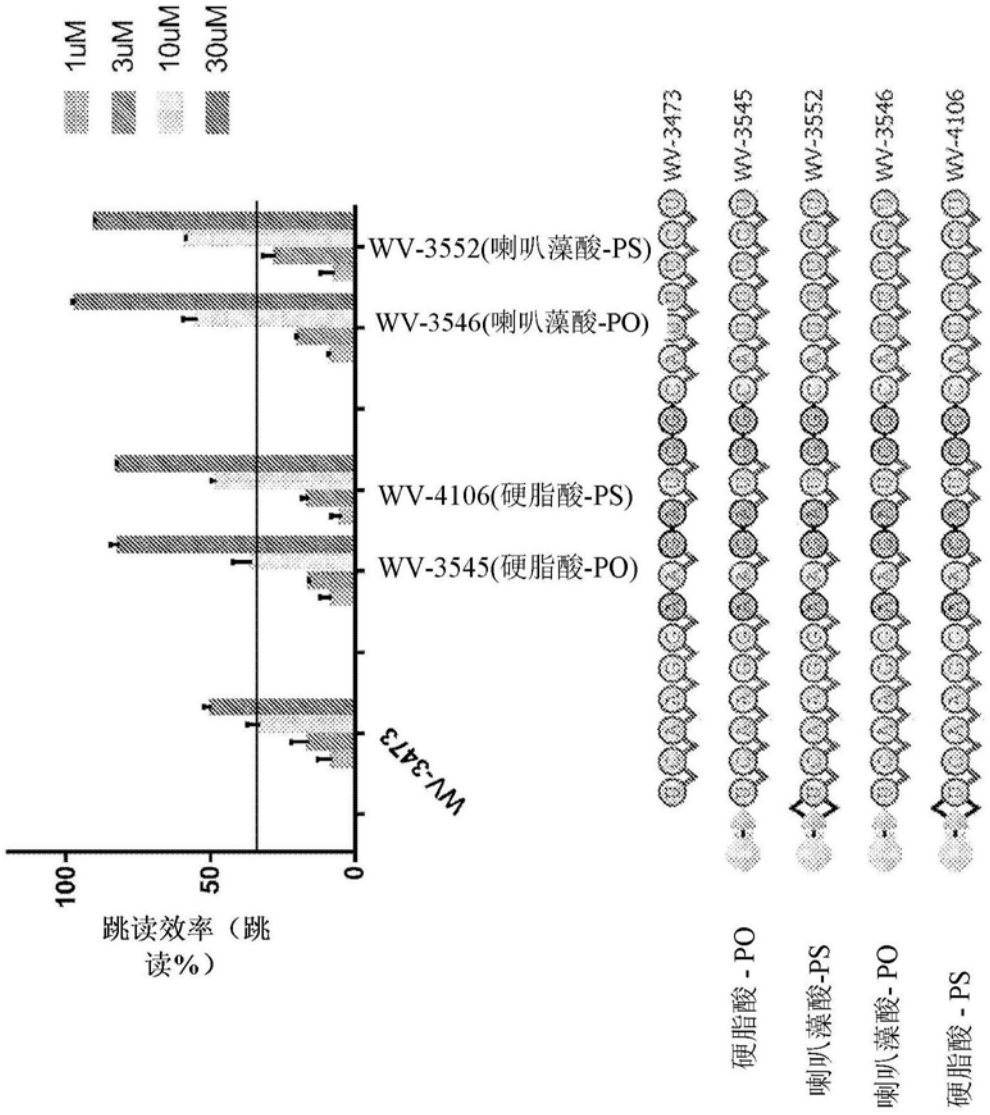

1uM
3uM
10uM
30uM
WV-3552(喇叭藻酸-PS)
WV-3546(喇叭藻酸-PO)
WV-4106(硬脂酸-PS)
WV-3545(硬脂酸-PO)
WV-3473
100
50
0
跳读效率（跳读%）
WV-3473
WV-3545
WV-3552
WV-3546
WV-4106
硬脂酸 - PO
喇叭藻酸-PS
喇叭藻酸- PO
硬脂酸 - PS

图30

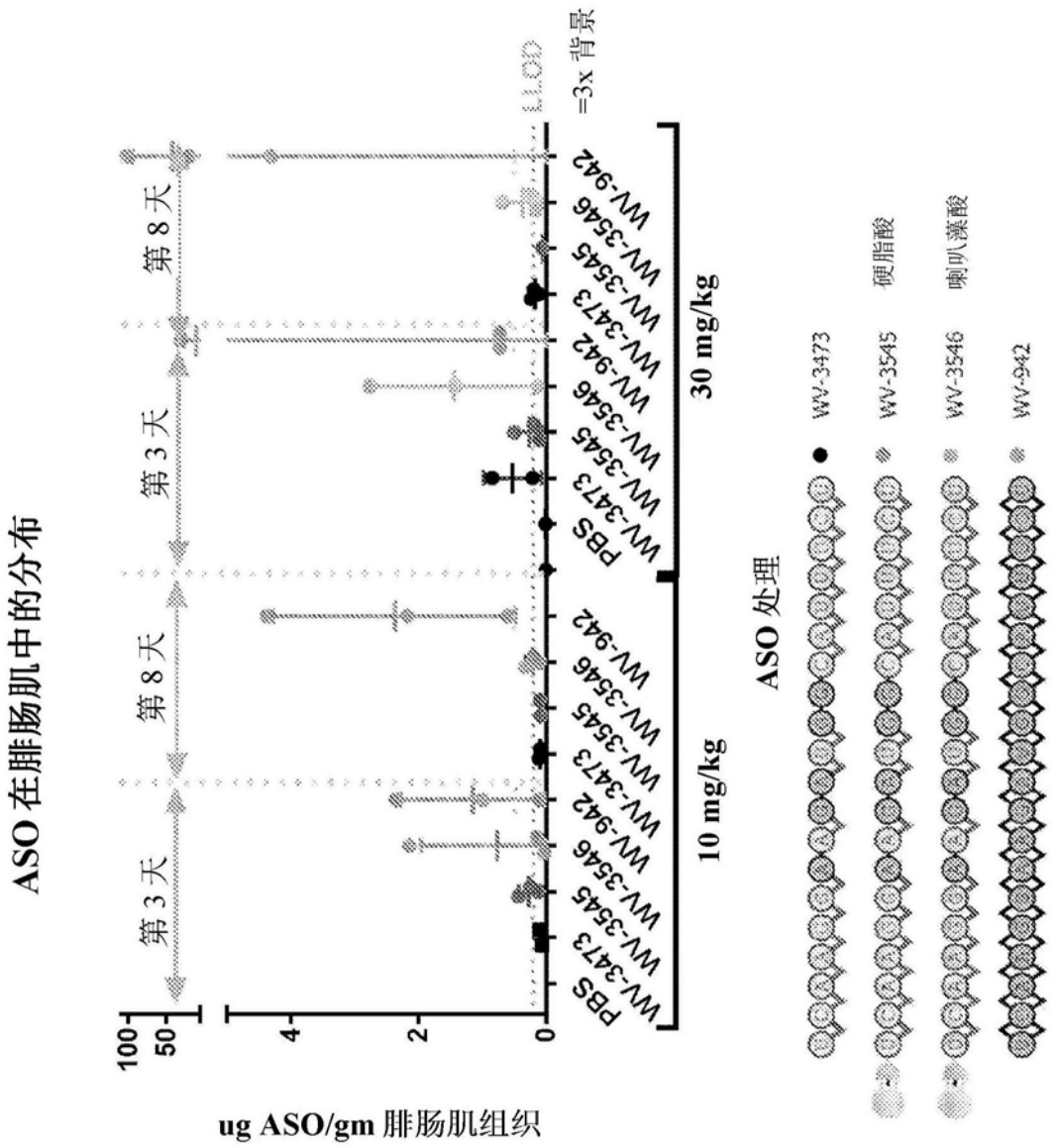

ASO 在腓肠肌中的分布
第 3 天
第 8 天
第 3 天
第 8 天
100
50
4
2
0
L.L.OD
=3x 背景
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942
10 mg/kg
30 mg/kg
ug ASO/gm 腓肠肌组织
ASO 处理
WV-3473
WV-3545
硬脂酸
WV-3546
喇叭藻酸
WV-942

图31A

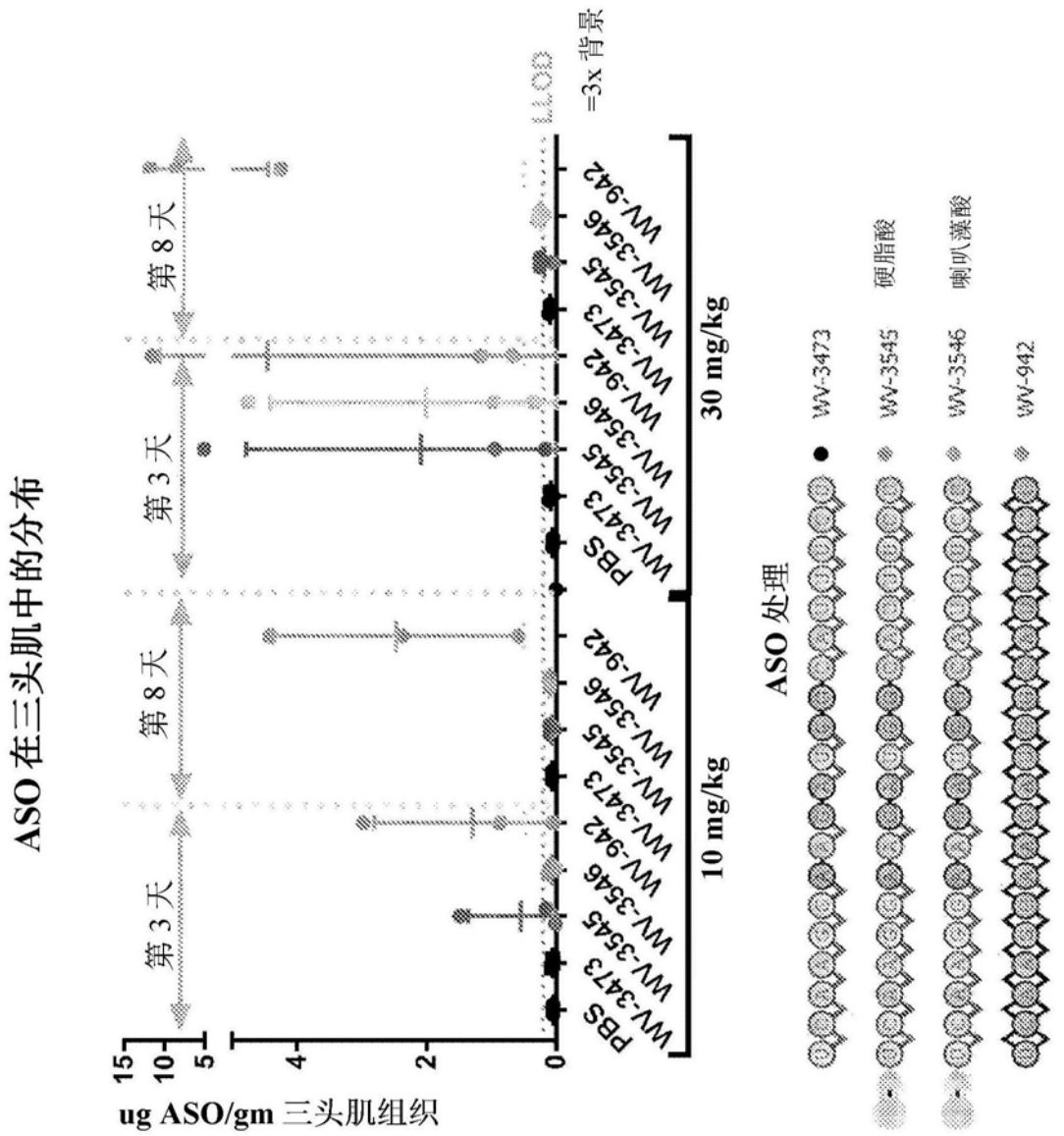

ASO 在三头肌中的分布
第 3 天
第 8 天
第 3 天
第 8 天
15
10
5
4
2
0
ug ASO/gm 三头肌组织
LLOD
=3x 背景
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942
10 mg/kg
30 mg/kg
ASO 处理
WV-3473
硬脂酸
喇叭藻酸
WV-942

图31B

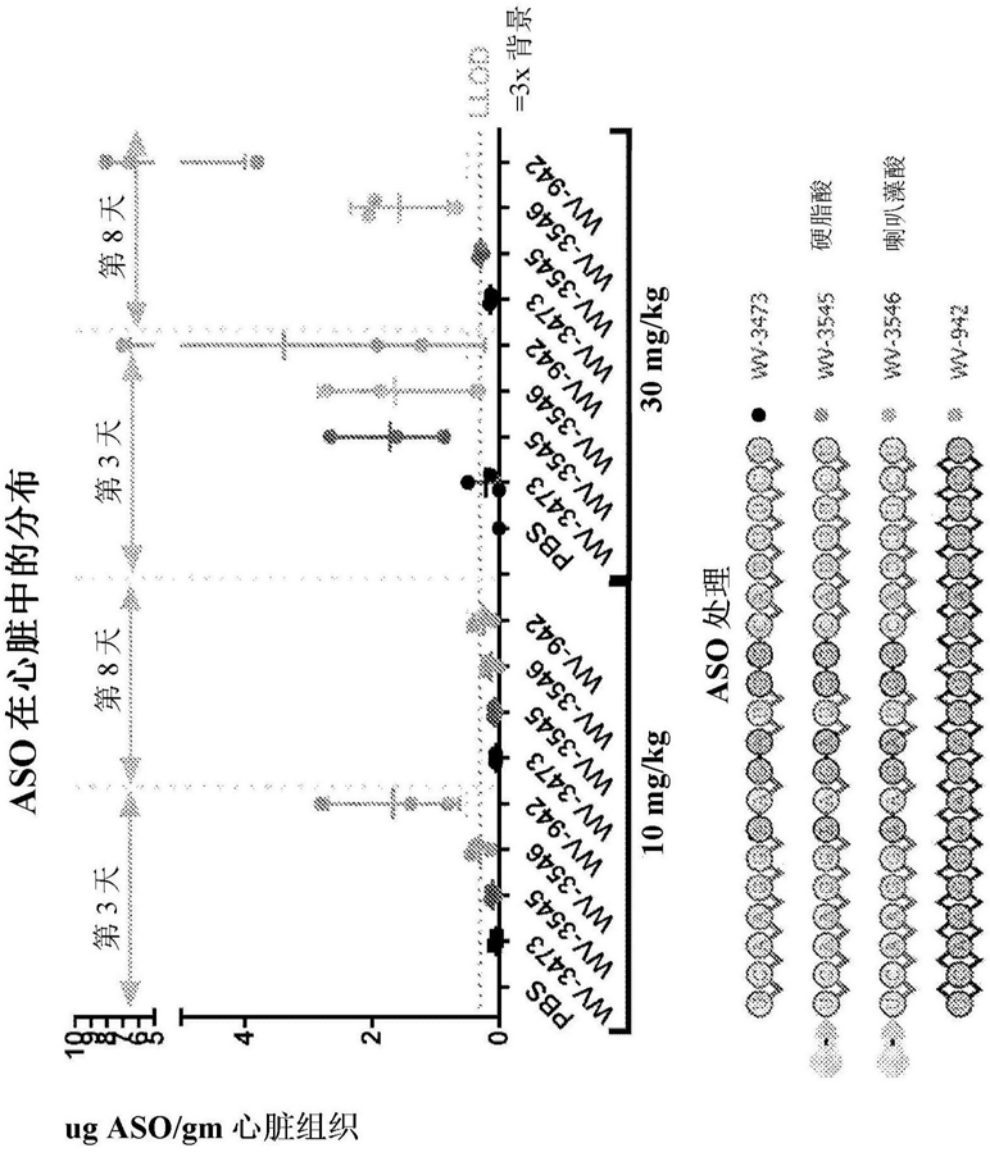

ASO 在心脏中的分布
第 3 天
第 8 天
第 3 天
第 8 天
LLOD
=3x 背景
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942
10 mg/kg
30 mg/kg
ug ASO/gm 心脏组织
ASO 处理
WV-3473
WV-3545
硬脂酸
WV-3546
喇叭藻酸
WV-942

图31C

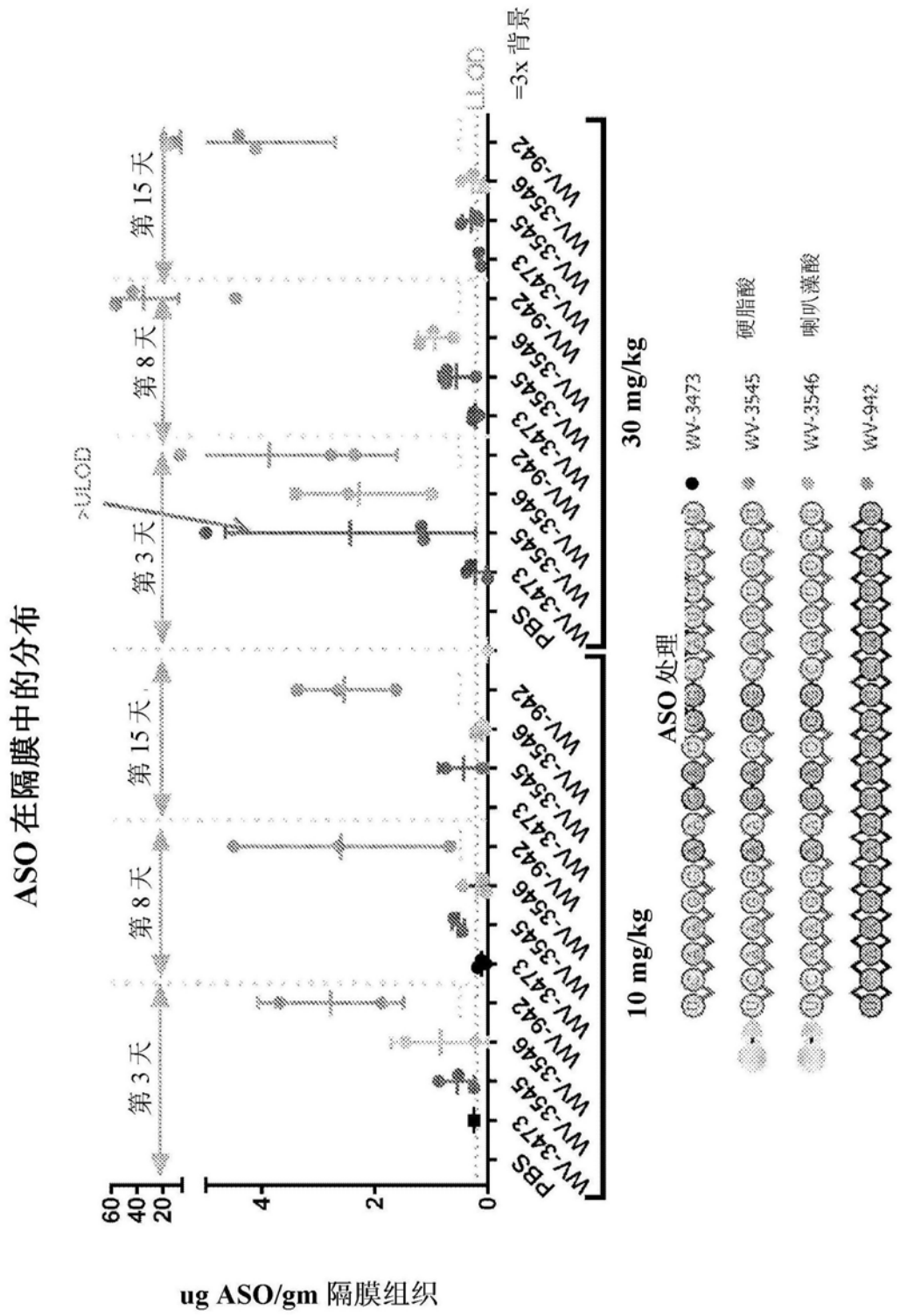

ASO 在隔膜中的分布
ug ASO/gm 隔膜组织
第 3 天
第 8 天
第 15 天
>ULOD
=3x 背景
ULOD
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942
10 mg/kg
30 mg/kg
ASO 处理
WV-3473
WV-3545
硬脂酸
WV-3546
哌叭藻酸
WV-942

图31D